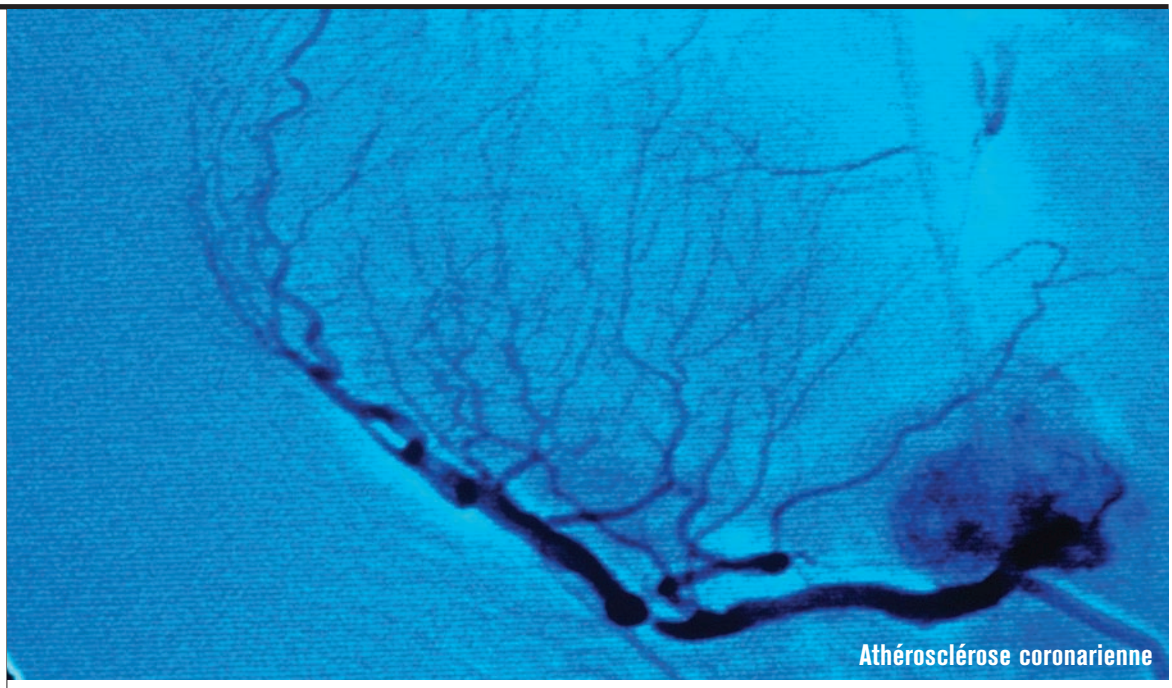
DYSLIPIDÉMIES ET RÔLE DES STATINES

DOSSIER ÉLABORÉ SELON LES CONSEILS SCIENTIFIQUES DU Pr BERTRAND CARIOU
Clinique d'endocrinologie, CHU de Nantes, Nantes, France
bertrand.cariou@univ-nantes.fr

B. Cariou déclare des interventions ponctuelles (essais cliniques, conseil, conférences, colloques et actions de formation) pour Amgen, MSD et Sanofi-Regeneron ; et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par Sanofi-Regeneron.



Athérosclérose coronarienne

© BSIP

Prise en charge des dyslipidémies en 2016 : le LDL-cholestérol avant tout !

La prise en charge des dyslipidémies en France souffre de plusieurs faiblesses qui peuvent compliquer la prise de décision du médecin traitant face à son patient. La première est l'absence de recommandations françaises actualisées : les dernières datant de 2005 (!), même si de nouvelles sont espérées en 2016. À défaut, nous pouvons utiliser les dernières recommandations européennes conjointes des sociétés savantes européennes de cardiologie (ESC) et d'athérosclérose (EAS) datant de 2011. La deuxième est la controverse franco-française autour de l'utilisation, plus que de l'intérêt, des statines. Cette dernière a été largement relayée dans divers médias et a semé le doute dans l'esprit de certains patients. Plus que jamais, le médecin doit avoir une bonne connaissance de la littérature scientifique pour argumenter >>>

SOMMAIRE

› P. 317 La cible LDL-cholestérol › P. 322 Les statines dans la prévention secondaire du risque cardiovasculaire › P. 327 Effets indésirables des statines › P. 328 Statines et diabète › P. 330 Rôle du HDL-cholestérol › P. 332 Les statines : pour ou contre ?

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

et convaincre le patient de l'utilité des statines pour réduire son risque cardiovasculaire. En pratique, comme cela est discuté dans ce dossier, la vraie question est : « Quand prescrire une statine en prévention primaire ? ».

La dernière faiblesse est d'ordre plus général et n'est pas spécifique à la France. Elle concerne le contexte économique contraint qui limite l'accès aux traitements nouveaux et efficaces en termes de réduction du cholestérol associé aux lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol), comme les inhibiteurs de PCSK9. Des études médico-économiques à large échelle seront nécessaires pour positionner ces nouveaux médicaments dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie.

Dans ce contexte, ce dossier a pour ambition d'offrir au lecteur des messages clairs et actualisés autour de la prise en charge de l'hypercholestérolémie. Nous n'évoquerons pas ici la prise en charge spécifique des hypertriglycéridémies.

Nous pouvons notamment retenir que l'année 2015 a validé la position européenne de prise en charge de l'hypercholestérolémie fondée sur la définition d'une cible de LDL-cholestérol à atteindre *(« Treat to target »)* par rapport à la position américaine qui s'appuie sur une approche thérapeutique, statines à faible ou forte dose, plus que sur un objectif chiffré de LDL-cholestérol *(« Fire and forget »)*. En effet, l'étude IMPROVE-IT a démontré qu'abaisser le LDL-cholestérol par de l'ézétimibe (en association aux statines) diminue les événements cardiovasculaires, et ce dans le même ordre de grandeur que les précédentes études d'intervention avec les statines. En parallèle, les données génétiques issues des études de randomisation mendélienne sont venues renforcer le rôle causal et principal du LDL-cholestérol dans la survenue des événements cardiovasculaires, à l'inverse de ce qui avait été observé pour le HDL-cholestérol. L'année 2015 a été aussi celle de l'arrêt du développement du 3e inhibiteur de la protéine de transfert du cholestérol estérifié (CETP) [évacétrapib], confirmant les difficultés à comprendre le rôle fonctionnel et à cibler le HDL-cholestérol.

Au final, l'hypothèse LDL-cholestérol « Lower is better » se renforce, et la prochaine question à résoudre est de déterminer jusqu'à quel niveau faut-il abaisser le LDL-cholestérol : à moins de 0,7 g/L, moins de 0,5 g/L, plus bas encore… Les résultats des études de morbi-mortalité cardiovasculaire avec les inhibiteurs de PCSK9 nous donneront certainement des indications dans les mois à venir.

Bertrand Cariou

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Hypothèse LDL-cholestérol : *"the lower is trully better"*

De récents essais renforcent la preuve d'un impact favorable de la réduction du LDL-cholestérol

BERTRAND CARIOU*, **, SARRA SMATI*
* Clinique d'endocrinologie,
** Inserm UMR 1087-CNRS UMR 6291, institut du thorax, CHU de Nantes, Nantes, France
bertrand.cariou@univ-nantes.fr

B. Cariou déclare des interventions ponctuelles (essais cliniques, conseil, conférences, colloques et actions de formation) pour Amgen, MSD et Sanofi-Regeneron ; et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par Sanofi-Regeneron.

S. Smati déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

Depuis maintenant une trentaine d'années, il a été démontré que le cholestérol associé aux lipoprotéines de basse densité (*low density lipoprotein* [LDL]) ou LDL-cholestérol est un facteur de risque cardiovasculaire. Cette conclusion repose sur plusieurs approches concordantes : épidémiologiques, génétiques et interventionnelles.[1, 2]

Données épidémiologiques

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en lumière une association positive forte entre le cholestérol total ou le LDL-cholestérol et la mortalité cardiovasculaire. Par exemple, une étude débutée en 1952, comparant les niveaux de LDL-cholestérol de 12 763 hommes âgés de 40 à 59 ans, de 7 pays différents (États-Unis, Finlande, Grèce, Italie, Japon, Pays-Bas, ex-Yougoslavie) et suivis pendant 10 ans, montrait des différences de mortalité cardiovasculaire de 1 à 10 selon les pays. Les pays (Japon, Grèce) ayant les taux moyens les plus bas de LDL-cholestérol avaient une mortalité cardiovasculaire plus faible que ceux (Finlande, États-Unis) ayant les taux de LDL-cholestérol les plus élevés (incidence de la mortalité coronarienne à 10 ans : < 10/1 000 *vs* > 40/1 000).[3] Dans l'étude MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*), l'augmentation du cholestérol total est directement associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire et totale (fig. 1).[4, 5] Un calcul fondé sur les résultats de plusieurs études épidémiologiques suggère que la relation entre le LDL-cholestérol et le risque de coronaropathie représenté sur une échelle logarithmique est linéaire, avec pour chaque diminution du LDL-cholestérol de 0,30 g/L une réduction du risque cardiovasculaire d'environ 30 % (fig. 2).[1] Dans une étude épidémiologique de l'*United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), une analyse multivariée a permis de montrer que le LDL-cholestérol était le facteur de risque cardiovasculaire qui était le plus fortement associé au risque de coronaropathie chez le patient diabétique de type 2, devant la valeur de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), le niveau de la pression artérielle systolique ou le tabagisme.[6]

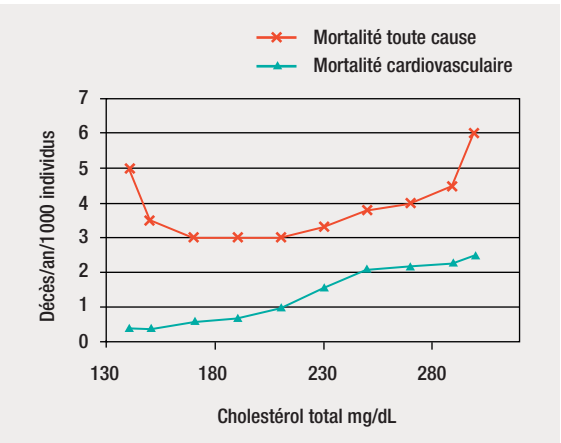


Figure 1. RELATION ENTRE LES TAUX DE CHOLESTÉROL TOTAL ET LA MORTALITÉ TOTALE ET CARDIOVASCULAIRE DANS L'ÉTUDE MRFIT. D'après les réf. 4 et 5.

Preuves génétiques : de l'hypercholestérolémie familiale aux randomisations mendéliennes

Le lien causal entre LDL-cholestérol et risque cardiovasculaire est fortement renforcé par les observations issues des maladies génétiques. C'est le cas notamment de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote qui est majoritairement liée à des mutations du récepteur au LDL (LDL-R [*low-density lipoprotein receptor*]) et qui s'accompagne d'une augmentation importante des taux de LDL-cholestérol. La gravité de l'hypercholestérolémie familiale est directement liée au développement de l'athérosclérose et à la survenue d'accidents cardiovasculaires, essentiellement coronariens, précoces. Une notion extrêmement importante est celle de l'exposition cumulée à des taux élevés de LDL-cholestérol depuis la >>>

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

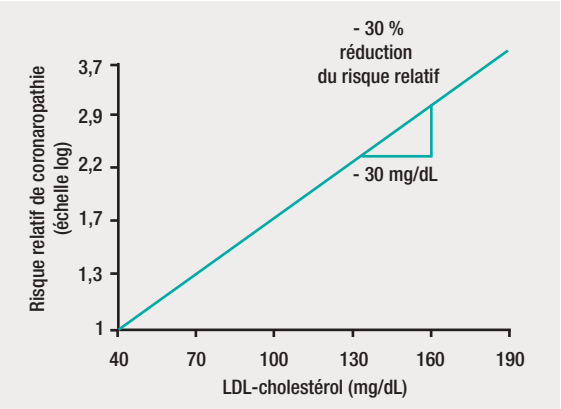


Figure 2. RELATION LINÉAIRE ENTRE LE TAUX DE LDL-CHOLESTÉROL ET LE RISQUE DE CARDIOPATHIE ISCHÉMIQUE (EXPRIMÉE SOUS UNE ÉCHELLE LOGARITHMIQUE). Cette relation, tirée de plusieurs études épidémiologiques, suggère que chaque baisse de 0,30 g/L de LDL-cholestérol s'accompagne d'une réduction des événements coronariens d'environ 30 %. Le risque relatif est estimé à 1,0 pour un LDL-cholestérol à 0,40 g/L. Adapté de la réf. 1.

naissance chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale (*LDL-cholesterol burden hypothesis*), qui les exposent à un risque cardiovasculaire augmenté.[7,8] Ainsi, sans traitement hypolipémiant, environ 50 % des hommes et au moins 30 % des femmes ayant une hypercholestérolémie familiale auront un événement coronarien, mortel ou non, avant les âges de 50 et 60 ans, respectivement.[9,10]

Plus récemment, la découverte de mutations inactivatrices de PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) chez des patients ayant des taux spontanément abaissés de LDL-cholestérol a permis de renforcer le rôle causal du LDL-cholestérol dans les maladies cardiovasculaires.[11] PCSK9 est une protéine sécrétée par le foie qui agit comme un inhibiteur endogène du LDL-R et qui donc contribue à élever le LDL-cholestérol.[12] Chez des sujets afro-américains ayant des polymorphismes de perte de fonction de PCSK9, le LDL-cholestérol est abaissé en moyenne de 0,38 g/L et l'incidence des maladies cardiovasculaires est considérablement diminuée, de 88 % sur un suivi de 15 ans.[11] Si on calcule la réduction du risque cardiovasculaire obtenue pour la même baisse de LDL-cholestérol dans les essais cliniques avec les statines,[13] on obtient une diminution de 23 % seulement ! La preuve génétique de l'hypothèse LDL a été confirmée à une plus large échelle par les études de randomisation mendélienne, qui ont étudié les conséquences cardiovasculaires de 9 polymorphismes dans 6 gènes du métabolisme du LDL-cholestérol chez 321 321 individus.[14] En moyenne, chaque réduction « génétique » de 0,39 g/L (1 mmol/L) de LDL-cholestérol est associée à une diminution de 54,5 % du risque d'événements cardiovasculaires, soit 2,5 fois plus que ce qui est observé dans les essais avec les statines. Cette différence majeure de protection s'explique par la durée d'exposition à des taux réduits de LDL-cholestérol qui s'opère sur une vie entière dans les cas des polymorphismes protecteurs *versus* quelques années dans les essais cliniques. À côté de l'intensité de réduction du LDL-cholestérol (« *How low ?* »), il faut donc aussi prendre en compte la durée de cette réduction (« *How long ?* »).[15]

Preuves issues des essais cliniques randomisés

La première preuve que la baisse du LDL-cholestérol influence le risque cardiovasculaire est issue des résultats de l'essai clinique *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial* sponsorisé par le *National Institutes of Health* (NIH) américain, publiés en 1984.[16] Cet essai avait randomisé 3 806 individus en prévention primaire, avec un taux moyen de LDL-cholestérol à l'inclusion de 2,12 g/L, dans deux bras : un bras avec une résine chélatrice des acides biliaires (cholestyramine [Questran]) et un bras placebo. Après 7,4 ans de suivi en moyenne, une diminution de 12,6 % du LDL-cholestérol s'est accompagnée d'une diminution significative de 19 % de la mortalité cardiovasculaire et des infarctus du myocarde non fatals.

Par la suite, le développement des statines, molécules plus puissantes et mieux tolérées que les résines, a largement contribué à renforcer l'hypothèse « LDL-cholestérol ». Les recommandations internationales ont évolué en termes de cible de LDL-cholestérol au gré de la publication des résultats des différents essais randomisés et de la commercialisation des statines les plus puissantes (atorvastine, rosuvastatine). Ces essais cliniques sont largement discutés dans ce dossier, que ce soit pour les études en prévention primaire ou celles en prévention secondaire. On peut simplement rappeler qu'une méta-analyse issue de 27 essais randomisés *versus* placebo, incluant 143 537 patients, a montré qu'une baisse de LDL-cholestérol de 1 mmol/L (0,39 g/L) sous statines s'accompagne d'une réduction des événements cardiovasculaires d'environ 20 %, quels que soient l'âge, le sexe, le niveau basal de LDL-cholestérol à l'inclusion ou les antécédents de maladie cardiovasculaire. Par ailleurs, le niveau de protection cardiovasculaire était similaire en termes de réduction du risque relatif chez les patients à faible ou fort risque cardiovasculaire.[13]

L'année 2015 a été marquée par la publication des résultats de l'étude IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes ; Vytorin Efficacy International Trial*) avec l'ézétimibe. Ce dernier agit en diminuant l'absorption intestinale du cholestérol *via* une inhibition du transporteur NPC1L1. L'objectif de cette étude était de déterminer si une baisse additionnelle du LDL-cholestérol obtenue par l'ajout de l'ézétimibe induisait une protection cardiovasculaire supplémentaire chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde, bien contrôlés sous simvastatine. Ainsi, 18 144 patients ont été randomisés dans un bras

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

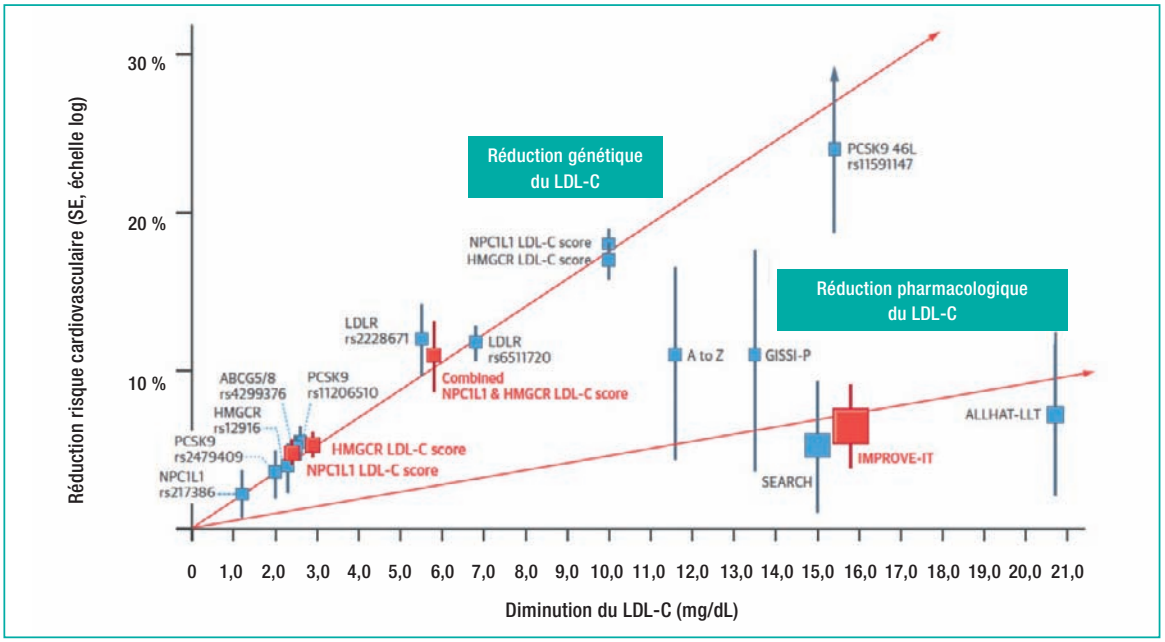


Figure 3. ASSOCIATIONS LINÉAIRES ENTRE LES BAISSES GÉNÉTIQUES ET PHARMACOLOGIQUES DU LDL-CHOLESTÉROL (LDL-C) ET LE RISQUE DE CARDIOPATHIE ISCHÉMIQUE (CHD) ISSUES DES RÉSULTATS D'UNE ÉTUDE DE RANDOMISATION MENDÉLIENNE. Les carrés représentent la réduction du risque relatif (1-OR) de CHD pour chaque variation génétique (SNP ou score génétique) ou essai clinique randomisé. Les lignes verticales représentent les écarts types (+1, -1) autour de chaque réduction du risque relatif. Adapté de la réf. 19.

« simvastatine et placebo » (n = 9077) ou « simvastatine et ézétimibe » (n = 9067), avec un LDL-cholestérol à l'inclusion à 0,95 g/L. La valeur de LDL-cholestérol était en moyenne sur la durée de l'étude de 0,69 g/L dans le bras « simvastatine » et de 0,54 g/L dans le bras « simvastatine-ézétimibe ». Après 7 ans de suivi, le critère primaire (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral [AVC] non fatals, réhospitalisation pour angor instable, revascularisation coronarienne après 30 jours) était atteint avec une diminution significative du risque de 6,4 % ($p = 0,016$) dans le bras « simvastatine-ézétimibe ».[17] La réduction du risque était encore plus marquée concernant l'association classique décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC non fatals (-10 % ; $p = 0,003$). L'étude IMPROVE-IT est la première à démontrer un bénéfice cardiovasculaire de l'association d'un autre hypolipémiant à une statine, après les échecs obtenus avec le fénofibrate, la niacine ou les inhibiteurs de la *cholesteryl ester transfer protein* (CETP). Surtout, IMPROVE-IT délivre deux messages importants : 1) la baisse du LDL-cholestérol en dessous de la cible de 0,7 g/L (c'est-à-dire 0,54 g/L) permet de diminuer significativement le risque cardiovasculaire ; 2) cet effet bénéfique cardiovasculaire de la baisse du LDL-cholestérol est indépendant du mécanisme d'action des hypolipémiants et n'est donc pas limité aux seules statines. En effet, la diminution du risque relatif des événements cardiovasculaires sous ézétimibe est d'ordre comparable à celui obtenu sous statines (fig. 3).

Hypothèse LDL plutôt que hypothèse statines

La publication en 2013 des dernières recommandations américaines pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie[18] avait semé le trouble parmi les experts, car elles étaient fondées sur une attitude pragmatique thérapeutique (« *Fire and forget* ») plutôt que sur la définition d'une cible de LDL-cholestérol (« *Treat to target* »), comme les recommandations européennes de l'*European Society of Cardiology* et de l'*European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS).[2] D'autre part, elles ne laissaient pas de place à des hypolipidémiants autres que les statines. L'option retenue étant la prescription de statines à dose faible-modérée ou forte en fonction du niveau de risque cardiovasculaire.[18] L'hypothèse « statines » sous-tendue par ces recommandations américaines repose sur le fait que les statines pourraient exercer des effets pléiotropes (anti-inflammatoires, antioxydants, etc.) que ne partageraient pas les autres médicaments hypolipidémiants. Deux arguments forts et concordants viennent récemment remettre en cause cette hypothèse : 1) les données génétiques issues des randomisations mendéliennes qui démontrent que les polymorphismes inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (cible des statines) et de NPC1L1 (cible de l'ézétimibe) produisent le même niveau de protection cardiovasculaire pour une baisse identique du LDL-cholestérol (fig. 3) ;[19] 2) les résultats >>>

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

d'IMPROVE-IT *(v. supra)*.[17] Logiquement, les résultats des essais de morbi-mortalité cardiovasculaire en cours avec les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 (alirocumab, bococizumab et évolocumab) devraient apporter une preuve supplémentaire pour l'hypothèse LDL-cholestérol, si comme suggéré par les résultats préliminaires des essais de phase 3 la réduction de 50 à 60 % du LDL-cholestérol s'accompagne d'une diminution des événements cardiovasculaires.[20] Ces études permettront également de définir le nouveau seuil de LDL-cholestérol à atteindre pour obtenir une protection optimale en termes de rapport bénéfice-risque.[21]

Y a-t-il un danger à trop abaisser le LDL-cholestérol ?

Le cholestérol est un composant essentiel des membranes, et un précurseur pour la synthèse des hormones stéroïdes, de la vitamine D et des acides biliaires. Or l'ensemble des cellules ont la capacité de synthétiser le cholestérol *de novo*, indépendamment de son apport par les lipoprotéines plasmatiques. De plus, en raison de leur mécanisme d'action, les statines et les inhibiteurs de PCSK9 augmentent le transport des LDL dans les tissus (bien que le foie soit l'organe majoritaire pour l'épuration des LDL) *via* l'augmentation de l'expression du récepteur au LDL. Ainsi, les rares patients ayant une déficience globale en PCSK9 et des taux très abaissés de LDL-cholestérol (< 0,20 g/L) n'ont pas de déficit hormonal surrénalien ou gonadique.[22]

À la naissance et durant la période post-natale, le taux de LDL-cholestérol est bas (environ 0,40 g/L), alors même que le développement et la croissance sont maximales et requièrent des quantités importantes de cholestérol.[21] De même, dans de nombreuses espèces animales (grands mammifères et primates) ainsi que chez les peuplades primitives non industrialisées le LDL-cholestérol est compris entre 0,50 et 0,70 g/L.[23]

Néanmoins, il persiste des controverses quant au rôle délétère potentiel d'un LDL-cholestérol trop bas. Cela est illustré par la courbe en U reliant le cholestérol total et la mortalité globale **(fig. 1)**, avec une surmortalité de 10 à 20 % pour les individus ayant un taux de cholestérol total inférieur à 1,60 g/L comparés à ceux dont le taux est entre 1,60 et 2,00 g/L.[24] Les principaux signaux concernent quatre pathologies : les cancers (notamment le carcinome hépatocellulaire), les morts violentes incluant les suicides, les AVC hémorragiques, et plus récemment le diabète.[21] Une des difficultés est de pouvoir séparer les effets indésirables liés à la baisse du LDL-cholestérol elle-même de ceux liés aux hypolipidémiants et notamment aux statines **(*v.* p. 327)**. Un autre facteur confondant est lié au fait que la survenue d'une pathologie chronique ou d'un cancer diminue le LDL-cholestérol. La majorité des études ayant soulevé les interrogations liées au LDL-cholestérol trop bas n'en avaient qu'une seule mesure, ce qui est une source de biais. Seule une étude a suivi les taux de LDL-cholestérol avec 3 mesures sur un suivi de 6 ans dans une population de 5 941 personnes (*Honolulu Heart Study*) et qui n'avaient aucun antécédent notable à l'inclusion (absence de cancers, de maladies cardiovasculaire ou hépatique). Aucune corrélation n'a été trouvée entre les taux de cholestérol total, quand ceux-ci restaient stables sur les 3 mesures, et la mortalité totale. En revanche, ceux dont le cholestérol total diminuait entre l'inclusion et la 6e année (de 2,00-2,40 g/L à moins de 2,00 g/L) avaient une augmentation de 30 % du risque de mortalité totale. Cette étude est donc en faveur d'une relation causale inverse : ce sont les états chroniques, et notamment le cancer, qui sont à l'origine de la baisse du LDL-cholestérol.[25] Dans le même ordre d'idée, aucune association entre baisse de LDL-cholestérol sous statines et risque de cancer n'a été observée dans les méta-analyses des trialistes.[13]

Un autre sujet de débat concerne le lien entre le taux bas de LDL-cholestérol et la survenue d'un AVC, notamment hémorragique. Des données épidémiologiques issues notamment de l'étude MRFIT[5] et de l'*Honolulu Heart Study*[25] suggèrent une relation inverse entre LDL-cholestérol bas et AVC (uniquement hémorragique pour l'étude d'Honolulu, même si le nombre absolu d'accidents est faible). Cette association épidémiologique n'a pas été retrouvée dans la population chinoise où la mortalité liée aux AVC est particulièrement importante.[26] Les études randomisées avec les statines retrouvent de façon concordante une réduction significative des accidents ischémiques, y compris en prévention secondaire d'un accident ischémique transitoire ou d'un AVC dans l'étude SPARCL (*Stroke Prevention by Agressive Reduction in Cholesterol Levels*).[21] En revanche, il a été observé une augmentation des accidents hémorragiques dans SPARCL (55 dans le bras « atorvastatine » *vs* 33 dans le bras « placebo »), ce qui n'a pas été retrouvé dans l'étude JUPITER avec la rosuvastatine dans une population en prévention primaire (55 dans le bras « rosuvastatine » *vs* 8 dans le bras « placebo »).[21] Cependant, il n'a pas été trouvé de lien entre des taux bas de LDL-cholestérol et le risque d'AVC hémorragique dans une analyse *post hoc* de SPARCL.[27]

DE L'HYPOTHÈSE LDL AU CONCEPT LDL

Il a été clairement démontré ces 30 dernières années que le LDL-cholestérol est un excellent marqueur intermédiaire du risque cardiovasculaire. Cela a conduit à intégrer le LDL-cholestérol comme l'élément pivot pour la prise en charge des dyslipidémies et la réduction du risque cardiovasculaire dans l'ensemble des recommandations nationales et internationales depuis plus de 10 ans. La fiabilité du LDL-cholestérol comme marqueur de risque cardiovasculaire fait qu'il est également accepté par les autorités du médicament (*Food and Drug Administration* et Agence européenne des médicaments) pour la délivrance des autorisations de mise sur le marché des nouveaux hypolipidémiants. À tel point que l'on ne devrait plus parler d'hypothèse LDL, mais de « concept LDL ».

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

DYSLIPIDÉMIES ET RÔLE DES STATINES

RÉSUMÉ HYPOTHÈSE LDL-CHOLESTÉROL : *"THE LOWER IS TRULLY BETTER "*

L'hypothèse « LDL-cholestérol » est le concept qu'un excès de cholestérol associé aux lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) est un facteur de risque majeur du développement de l'athérosclérose et donc de la survenue de maladies cardiovasculaires. Par extension, cette hypothèse soutient le fait que réduire le LDL-cholestérol par des interventions nutritionnelles et/ou pharmacologiques diminue les événements cardiovasculaires, faisant du LDL-cholestérol la cible prioritaire dans la prise en charge des dyslipidémies. De nombreux arguments épidémiologiques et génétiques concordent à soutenir cette hypothèse. Surtout, de larges essais cliniques randomisés avec les statines, et plus récemment avec l'ézétimibe, ont clairement validé le fait que diminuer le LDL-cholestérol réduisait la survenue des événements cardiovasculaires (principalement coronariens). Les derniers essais cliniques avec l'ézétimibe renforcent l'hypothèse « LDL-cholestérol » (avec la définition d'une cible de LDL-cholestérol en fonction du niveau de risque cardiovasculaire) au détriment de l'hypothèse « statines » (qui privilégie une approche thérapeutique sans établir de cible de LDL-cholestérol). Les essais cliniques en cours avec les inhibiteurs de PCSK9, qui sont des hypolipidémiants extrêmement puissants, permettront de préciser quel est le niveau de cible de LDL-cholestérol à atteindre et quelle est la tolérance de niveaux extrêmement bas de LDL-cholestérol.

SUMMARY LDL-CHOLESTEROL HYPOTHESIS: THE LOWER IS TRULLY BETTER

LDL-cholesterol (LDL-C) hypothesis is the concept that elevated LDL-C is a main risk factor in the development of atherosclerosis and consequently in cardiovascular diseases. By extension, the LDL-hypothesis also states that reducing LDL-C levels by nutritional and/or pharmacological approaches is an efficient strategy to reduce cardiovascular events. Concordant evidence supports the LDL-hypothesis, including epidemiologic and genetic studies. Importantly, randomized clinical trials with lipid-lowering drugs, mainly statins, have clearly demonstrated that the reduction of LDL-C levels is associated to a reduction of cardiovascular events. The results from recent clinical trials with ezetemibe (a non-statin hypolipidemic drug) further reinforce the LDL-hypothesis instead of the statin hypothesis. Thus, it seems more logical to define a LDL-target, which is tailored to the cardiovascular risk of each subject, rather than emphasize a therapeutic strategy with statins only. The oncoming results from cardiovascular outcomes studies with PCSK9 inhibitors will help to precise the optimal LDL-C target as well as the safety of achieving very-low LDL-C concentrations.

RÉFÉRENCES

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004;110:227-39.
2. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force on the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769-818.
3. Keys A. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge (MA): Harvad University Press, 1980.
4. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by ages for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research group. Arch Intern Med 1992;152:56-4.
5. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-years mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. N Engl J Med 1989;320:904-10.
6. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus : United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS23). BMJ 1998;316:823-8.
7. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013;34:3478-90.
8. Cariou B. Un homme jeune dont le LDL-cholestérol est supérieur à 1,9 g/L. Rev Prat 2015;65:1062-6.
9. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2003;168:1-14.
10. Alonso R, Mata N, Castillo S, et al. Spanish Familial Hypercholesterolaemia Group. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. Atherosclerosis 2008;200:315-21.
11. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med 2006;354:1264-72.
12. Cariou B, Le May C, Costet P. Clinical aspects of PCSK9. Atherosclerosis 2011;216:258-65.
13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effect of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012;380:581-90.
14. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease : a Mendelian randomization analysis. J Am Coll Cardiol 2012;60:2631-9.
15. Brown MS, Goldstein JL. Lowering LDL-not only how low, but how long? Science 2006;311:1721-3.
16. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984;251:351-64.
17. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97.
18. Stone NJ, Robinson JG, Lichstenstein AH, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013;129:S1-45.
19. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 X 2 factorial Mendelian randomization study. J Am Coll Cardiol 2015;65:1552-61.
20. Navarese EP, Kolodziecjack M, Schulze V, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2015;163:40-51.
21. Stein EA, Raal FJ. Targeting LDL: is lower better and is it safe ? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014;28:309-24.
22. Cariou B, Benoit I, Le May C. Preserved adrenal function in fully PCSK9-deficient subject. Int J Cardiol 2014;176:499-500.
23. O'Keefe JH, Cordian L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low density lipoprotein cholesterol is 50-70 mg/dL. J Am Coll Cardiol 2004;43:2142-6.
24. Jacobs DR, Blackburn H, Higgins M, et al. Report of the conference on low blood cholesterol : mortality associations. Circulation 1992;86:1046-60.
25. Iribarren C, Reed DM, Chen R, Yano K, Dwyer JH. Low cholesterol and mortality: which is the cause and which is the effect? Circulation 1995;92:2396-403.
26. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. BMJ 1991;303:276-82.
27. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al.; SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Agressive Reduction in Cholesterol Levels study. Neurology 2008;70:2364-70.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Place des statines en prévention secondaire du risque cardiovasculaire

Une efficacité établie mais une efficience modeste

CYRIELLE CAUSSY, SYBIL CHARRIÈRE, PHILIPPE MOULIN
Fédération d'endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques, nutrition, hôpital cardiovasculaire Louis-Pradel/GHE, Lyon Bron, France
cyrielle.caussy@chu-lyon.fr
sybil.charriere@chu-lyon.fr
philippe.moulin@chu-lyon.fr

Le rôle du cholestérol associé aux lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) dans le développement de la plaque d'athérome et son implication dans la survenue des complications cardiovasculaires ischémiques est aujourd'hui bien établi. Le développement des statines depuis les années 1980 a fourni une arme thérapeutique puissante permettant de réduire les concentrations plasmatiques de LDL-cholestérol. Alors qu'il y a pu avoir des controverses en prévention primaire, l'efficacité des statines dans la diminution du risque cardiovasculaire en prévention secondaire a été largement démontrée par les données concordantes de multiples essais de prévention cardiovasculaire et de plusieurs méta-analyses. La réalisation d'essais d'interventions avec des concentrations de LDL-cholestérol à l'inclusion progressivement abaissées a été à l'origine de l'évolution des recommandations de la cible de LDL-cholestérol en prévention secondaire. Celle-ci est désormais abaissée à moins de 0,70 g/L selon les dernières recommandations de sociétés internationales.[1,2] Cependant, des incertitudes persistent quant à l'efficience de telles stratégies, le nombre de personnes à traiter pour éviter un événement ischémique tendant à croître avec les cibles les plus basses.

Efficacité des statines en prévention secondaire

Les anciennes recommandations françaises et internationales retenaient le seuil de LDL-cholestérol à 1 g/L à partir d'études d'intervention conduites en prévention secondaire parmi lesquelles les études CARE[3] et HPS[4]. Ces études comparaient l'effet de statines d'intensité modérée administrées à doses également modérées (pravastatine 40 mg/j et simvastatine 40 mg/j respectivement) *versus* placebo. Une baisse d'environ 30 % du LDL-cholestérol contre placebo induisait une diminution significative proche de 25 % des événements coronariens sans diminution significative de la mortalité toutes causes. La concentration moyenne de LDL-cholestérol dans les groupes traités par statines était inférieure à 1 g/L (LDL-cholestérol : 0,97 g/L pour CARE et 0,84 g/L pour HPS) conférant donc un haut niveau de preuve pour ce seuil d'abaissement du LDL-cholestérol.

En confrontant les stratégies d'utilisation de fortes doses de statines comparées à des doses modérées à doses fixes, les études randomisées contrôlées plus récentes ont étudié l'effet d'un abaissement plus marqué du LDL-cholestérol, explorant ainsi le concept *« the lower, the better »* **(tableau 1)**. Deux études utilisant la simvastatine 80 mg (*vs* 20 mg), SEARCH[5] et AtoZ,[6] n'ont pas montré de réduction significative des événements cardiovasculaires. En revanche, les études TNT,[7] IDEAL[8] et PROVE-IT,[9] utilisant l'atorvastatine 80 mg comparée à des statines d'intensité modérée, ont montré une réduction significative des événements coronariens majeurs mais sans réduction de la mortalité totale ou cardiovasculaire **(tableau 2)**. La confrontation de ces études d'intensification suggère qu'une baisse plus importante du LDL-cholestérol obtenue sous atorvastatine 80 mg (33-49 % *vs* 14-18 % sous simvastatine 80 mg) se traduisait par un bénéfice cardiovasculaire plus marqué et que les difficultés à mettre en évidence un bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire provenaient d'un défaut de puissance statistique.

Ces études concernaient des patients en prévention secondaire d'une atteinte coronarienne. En complément, l'étude SPARCL a permis de démontrer l'efficacité de l'atorvastatine 80 mg *vs* placebo en prévention secondaire après un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou hémorragique. Elle a mis en évidence non seulement une diminution significative des AVC fatals et non fatals mais également des événements cardiovasculaires majeurs regroupant les AVC et les événements coronariens majeurs (mortalité cardiaque, infarctus du myocarde non fatal, arrêts cardiorespiratoires récupérés). Le LDL-cholestérol atteignait 0,73 g/L sous atorvastatine 80 mg *vs* 1,29 g/L sous placebo. Le risque absolu d'AVC fatal et non fatal à 5 ans était significativement réduit de 2,2 %, celui des événements cardiovasculaires majeurs réduit de 3,5 % sous atorvastatine 80 mg, là encore sans réduction significative de la mortalité cardiovasculaire ou toutes causes.[10]

L'absence de bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire a conduit à s'interroger sur l'isotropie de la relation entre LDL-cholestérol et risque cardiovasculaire, certains experts défendant un modèle linéaire avec une extinction du risque pour des taux de LDL-cholestérol

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

CLASSIFICATION DES STATINES SELON L'INTENSITÉ DE DIMINUTION DU LDL-CHOLESTÉROL		
Statine de forte intensité	**Statine d'intensité modérée**	**Statine de faible intensité**
Diminution moyenne de LDL-cholestérol : environ ⩾ 50 %	**Diminution moyenne de LDL-cholestérol : environ 30 à 50 %**	**Diminution moyenne de LDL-cholestérol : environ < 30 %**
Atorvastatine 40-80 mg	**Atorvastatine 10** (20) **mg**	
Rosuvastatine 20 (40) **mg**	**Rosuvastatine** (5) 10 mg	
	Simvastatine 20-40 mg	Simvastatine 10 mg
	Pravastatine 40 (80) **mg**	**Pravastatine 10-20 mg**
	Fluvastatine LP 80 mg	Fluvastatine 20-40 mg
	Fluvastatine 40 mg x 2/j	

Tableau 1. Les statines en gras ont été validées par des études randomisées contrôlées d'après les recommandations ACC/AHA 2013. Les doses entre parenthèses ont une autorisation de mise sur le marché mais n'ont pas été testées par les études randomisées contrôlées reprises dans les recommandations ACC/AHA 2013. Adapté de la réf. 19.

ÉTUDES RANDOMISÉES CONTRÔLÉES UTILISANT DE FORTES DOSES DE STATINE EN PRÉVENTION SECONDAIRE			
Étude	**TNT**	**IDEAL**	**PROVE-IT**
Prévention secondaire	Maladie coronarienne stable (5 ans)		Post-SCA (2 ans)
Statine étudiée	Atorvastatine 10 mg *vs* 80 mg	Simvastatine 20 mg/40 mg *vs* atorvastatine 40 mg/80 mg	Pravastatine 40 mg *vs* atorvastatine 80 mg
LDL-cholestérol initial	1,52 g/L	1,21 g/L	1,06 g/L
LDL-cholestérol atteint	1,01 *vs* 0,77 g/L	1,04 *vs* 0,81 g/L	0,95 g/L *vs* 0,62 g/L
MACE (RR)	0,80 (0,69-0,92) $p = 0{,}002$	0,89 (0,78-1,01) $p = 0{,}07$	↓ RR 14 % $p = 0{,}029$
MAVE (RR)	0,78 (0,69-0,89) $p < 0{,}001$	0,87 (0,78-0,98) $p = 0{,}02$	ND
Mortalité totale ou CV	non significative		

Tableau 2. CV : cardiovasculaire ; MACE : *major adverse cardiac events* (événements coronariens indésirables majeurs) combinant la mortalité cardiaque, infarctus du myocarde non fatal et revascularisation coronarienne ; MAVE : *major adverse vascular events* (événements vasculaires indésirables majeurs (MACE + accident vasculaire cérébral) ; RR : risque relatif ; SCA : syndrome coronaire aigu.

effondrés, alors que d'autres, s'appuyant sur les données épidémiologiques de MRFIT et la mise en perspective des essais cliniques, suggéraient l'hypothèse d'une relation exponentielle induisant un bénéfice atténué pour un LDL-cholestérol inférieur à 0,70 g/L **(*v.* figure p. 324, lignes en pointillés rouges)**.

De nombreuses méta-analyses ont confirmé la réduction des événements coronariens majeurs (combinant mortalité cardiaque, infarctus du myocarde non fatal et revascularisation coronarienne) sous forte dose de statines comparée à des doses moyennes. Cependant, elles ont mis en évidence une différence significative sur la mortalité totale ou cardiovasculaire uniquement dans les suites d'un syndrome coronaire aigu.[11-14]

Ainsi, le concept de cible de LDL-cholestérol inférieure à 0,70 g/L, retenu de façon pragmatique par les recommandations européennes (*European Atherosclerosis Society* et *European Society of Cardiology*) en 2011, s'appuyait sur un niveau de preuves intermédiaire puisqu'il dérivait des données de méta-analyses montrant une réduction du risque cardiovasculaire quel que soit le niveau initial de LDL-cholestérol.[1] Une seule étude randomisée contrôlée utilisant des statines à forte dose avait effectivement atteint cette cible (PROVE-IT, LDL-cholestérol à 0,62 g/L sous atorvastatine 80 mg/j *vs* 0,95 g/L sous pravastatine 40 mg/j). De plus, dans une méta-analyse[15], plus de 40 % des participants aux études randomisées contrôlées n'avaient pas atteint le seuil de LDL-cholestérol inférieur à 0,70 g/L malgré la prescription de fortes doses de statines (rosuvastatine 20 mg ou atorvastatine 80 mg).

Finalement, ce sont les résultats récents de l'étude IMPROVE-IT qui ont permis de valider clairement dans une étude randomisée contrôlée le seuil de LDL- >>>

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

cholestérol inférieur à 0,70 g/L pour réduire le risque cardiovasculaire.[16] Cet essai clinique visait à déterminer l'efficacité de la diminution du LDL-cholestérol en dessous de 0,70 g/L obtenue par adjonction d'ézétimibe, *vs* placebo, à la simvastatine 40 mg en post-infarctus du myocarde. À 1 an, la moyenne du LDL-cholestérol avait bien atteint la cible de moins de 0,70 g/L (0,53 g/L sous l'association ézétimibe et simvastatine *vs* 0,70 g/L sous statine seule) avec une réduction modeste mais significative du risque d'infarctus et d'AVC ischémique, du risque de mortalité cardiovasculaire sans réduction de la mortalité totale. En effet, le critère composite de jugement principal (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, angor instable nécessitant une hospitalisation, revascularisation coronarienne, AVC) a été réduit de 6,4 % ($p = 0,016$).

Ainsi, les données de ces derniers essais cliniques associés à des extrapolations fondées sur les données des méta-analyses valident le seuil de LDL-cholestérol inférieur à 0,70 g/L. Cependant, l'efficacité établie grâce à la puissance des essais contraste avec une efficience modeste puisque le nombre de personnes à traiter annuellement pour éviter un événement majeur a dépassé 300 patients lors de l'étude IMPROVE-IT (*v.* figure).

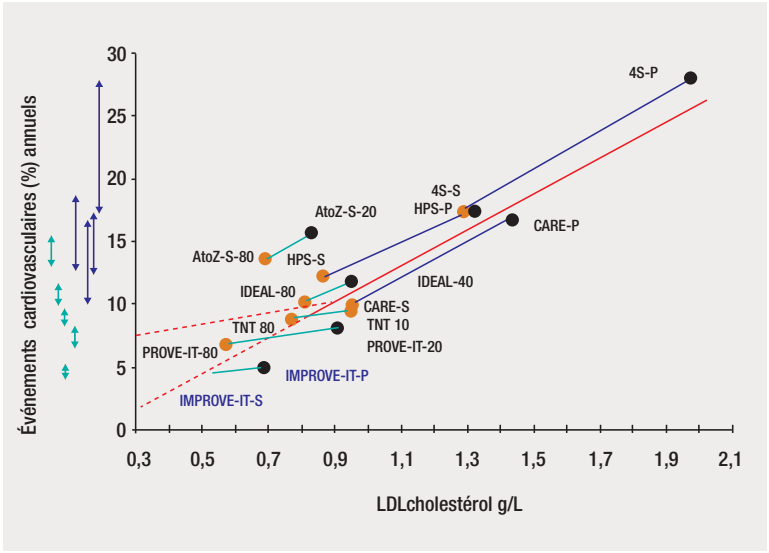


Figure. RELATION ENTRE LE TAUX D'ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES ANNUEL ET LE LDL-CHOLESTÉROL D'APRÈS LES DONNÉES DES ESSAIS CLINIQUES DE PRÉVENTION SECONDAIRE PAR STATINES.
D'après les données des essais cliniques, on observe une relation linéaire entre la baisse du LDL-cholestérol et la diminution des événements cardiovasculaires annuels. Les premières études (flèches violettes), étudiant l'effet de statines d'intensité modérée *vs* placebo, montrent une baisse importante du LDL-cholestérol et également une diminution importante du nombre d'événements annuels 4S,[18] CARE[3] et HPS[4]. Les études plus récentes (flèches vertes), étudiant de fortes doses de statines *versus* des statines d'intensité modérée chez des malades ayant une hypercholestérolémie moindre, montrent une amplitude de diminution du LDL-cholestérol moins importante et donc également une plus faible baisse du risque absolu d'événements cardiovasculaires annuels AtoZ,[6] TNT,[7] IDEAL,[8] PROVE-IT,[9] IMPROVE-IT.[15] Ainsi le nombre de patients à traiter par an pour éviter un événement cardiovasculaire augmente sensiblement en partant d'un LDL-cholestérol bas pour atteindre une cible de LDL-cholestérol encore plus basse.

Efficience des statines en prévention secondaire

Les recommandations internationales préconisent l'utilisation de statines à fortes doses pour atteindre le seuil de LDL-cholestérol inférieur à 0,70 g/L, sur la base de la réduction du risque relatif. Néanmoins, certains s'interrogent sur le réel bénéfice en termes de risque absolu. Ainsi, pour éviter un événement cardiovasculaire, le nombre de patients à traiter pendant 5 ans est d'environ 30 patients dans les études utilisant des doses modérées de statine *vs* placebo. Alors qu'il faut traiter environ 60 patients dans les études utilisant de fortes doses de statines *vs* des doses modérées[11-14], et encore plus dans la situation observée avec l'addition d'ézétimibe (Ezetrol) dans IMPROVE-IT.[16]

Les données issues de la méta-analyse des Trialists parue dans *The Lancet* en 2010 montrent qu'une baisse de 1 mmol/L de LDL-cholestérol permet de réduire significativement le risque d'événements vasculaires indésirables majeurs d'environ 20 %.[13] Cependant, ces études réalisées sur de courtes durées ne permettent pas d'évaluer l'impact d'une réduction durable du LDL-cholestérol sur la réduction du risque cardiovasculaire. Les données de randomisation mendélienne suggèrent que le facteur « temps d'exposition » pourrait jouer un rôle majeur. En effet, le bénéfice observé chez les porteurs d'un variant génétique « perte de fonction » du gène *PCSK9* est beaucoup plus important (-28 % d'événements coronariens) que celui escompté théoriquement (- 5 %) par la baisse constitutive de LDL-cholestérol (12 %, 0,43 mmol/L) qu'il confère.[17]

De surcroît, lors des essais cliniques qui sont nécessairement conduits sur une durée limitée pour des raisons pragmatiques et éthiques, il apparaît que les courbes tendent à conserver leur divergence même en fin d'essai. Ainsi, une méta-analyse de 58 études randomisées contrôlées de diminution du cholestérol tous moyens confondus a étudié l'impact de la diminution du LDL-cholestérol sur la réduction du risque cardiovasculaire en fonction du temps. Elle montre que la réduction de 1 mmol/L de LDL-cholestérol diminue le risque relatif de maladie cardiovasculaire de 11 % durant la 1re année, de 24 % la 2e, de 33 % de la 3e à la 5e et de 36 % au-delà. Ainsi ces données suggèrent que la durée d'exposition au traitement est à prendre en compte et devrait permettre d'envisager une réduction du risque cardiovasculaire à long terme plus importante que ce qui est observé lors des études d'intervention conduites sur une durée de 4 à 7 ans.[18]

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Statines en pratique clinique

Quelle cible de LDL-cholestérol en prévention secondaire ?

À la suite des données des études randomisées contrôlées, l'utilisation de statines à fortes doses en prévention secondaire est l'objet d'un large consensus. Pour autant, il persiste des divergences lors des recommandations à propos de modalités de prescription en prévention secondaire. Peu d'essais randomisés concernant les statines ont été réalisés avec une stratégie de titration de dose pour atteindre une cible LDL-cholestérol spécifique, que ce soit pour un seuil de LDL-cholestérol inférieur à 1 g/L ou à 0,70 g/L. Une titration était préconisée lors de l'étude IDEAL[8] et, pour 4S, c'était le cholestérol total qui était pris en compte pour intensifier la posologie.[19]

Ainsi, en considérant strictement le design des études randomisées contrôlées, la notion de cible de LDL-cholestérol à atteindre a été supprimée du consensus américain *American College of Cardiology/American Heart Association* en 2013.[20] Il y est recommandé en prévention secondaire l'utilisation d'une forte dose de statine, chez les sujets de moins de 75 ans n'ayant pas de risque de sécurité d'emploi avec de telles doses. Chez les sujets de plus de 75 ans ou avec un risque de sécurité d'emploi de fortes doses, une statine à dose moyenne est recommandée. Ces recommandations ont été très controversées, en particulier car elles s'affranchissent de la notion de cible de LDL-cholestérol. Certains experts allant au bout de la logique considéraient qu'il n'y avait plus lieu d'effectuer de bilan lipidique après l'instauration du traitement, voire avant !

Ainsi, malgré les nombreux essais cliniques disponibles, la cible de LDL-cholestérol et la stratégie optimale pour l'obtenir restent difficiles à établir. En effet, quelle valeur de LDL-cholestérol au-delà de 0,70 g/L faut-il atteindre pour baisser le risque cardiovasculaire avec une efficience raisonnable et un rapport risque-bénéfice optimal ? Faut-il rechercher une valeur de LDL-cholestérol la plus basse possible en maintenant une statine à fortes doses ? Ou bien faut-il rechercher la dose minimale efficace pour maintenir le LDL-cholestérol inférieur au seuil de 0,70 g/L ? En pratique, la variabilité interindividuelle de réponse aux statines ainsi que leur tolérance méritent également d'être considérées.

Variabilité interindividuelle de la réponse aux statines

L'efficacité d'une statine au plan individuel fait intervenir de nombreux facteurs qui ne sont pas tous élucidés : le sexe, l'âge, la consommation de tabac, le poids, la diététique et l'activité physique peuvent contribuer à la variabilité de la réduction du LDL-cholestérol induite par la statine.[15] Par ailleurs, plusieurs variants génétiques ont été mis en évidence dans la modulation de la réponse aux statines ; ils sont localisés dans différents gènes impliqués dans la régulation et l'homéostasie lipidique tels que *HMGCR, APOE, PCSK9, ABCG2, LPA*.[15] Ces facteurs ont, individuellement, un impact faible sur la diminution du LDL-cholestérol sous statine. La variabilité interindividuelle de réponse aux statines implique donc de nombreux éléments qui peuvent s'additionner et reflètent bien la complexité de la régulation du métabolisme lipidique. Enfin, l'observance du traitement est prépondérante. Celle-ci est complexe et fait intervenir les aspects de tolérance au traitement mais aussi la relation de confiance entre le prescripteur et son patient ainsi que l'éducation thérapeutique et l'effet des campagnes médiatiques.

Tolérance des statines

Les effets indésirables des statines (*v.* encadré p. 327), en particulier hépatiques et musculaires, doivent être pris en compte dans la stratégie de prescription. En effet, l'utilisation des statines à fortes doses expose davantage les patients aux effets secondaires comparée à l'administration des doses modérées, comme le montrent les données des méta-analyses.[11-14]

Un effet pléiotrope ?

L'effet de la baisse du LDL-cholestérol induite par les statines sur la réduction du risque cardiovasculaire en prévention secondaire est bien démontré. Certains auteurs ont proposé que ces effets bénéfiques observés sous statines ne seraient pas uniquement liés à la diminution du LDL-cholestérol mais également à des effets « pléiotropes » tels que l'amélioration de la dysfonction endothéliale, des propriétés antioxydantes ou anti-inflammatoires des statines. Ces hypothèses ont été remises en cause par l'étude PROVE-IT où la statine moins puissante, qui revendiquait de nombreux effets pléiotropes, a eu une efficacité inférieure à l'atorvastatine dont l'effet hypocholestérolémiant était plus puissant.[9]

LES STATINES BIENTÔT REMPLACÉES ?

Les inhibiteurs de *PCSK9* (alirocumab et évolocumab), actuellement en essai de phase 3, permettent une diminution du LDL-cholestérol encore plus importante que les statines à fortes doses, d'environ 60 %, y compris chez des patients déjà sous statine et/ou ézétimibe. Dans les essais cliniques, les valeurs médianes de LDL-cholestérol atteintes sont inférieures à 0,5 g/L (0,48 g/L) et s'accompagnent lors des analyses poolées *post hoc* d'une diminution significative du risque cardiovasculaire relatif de complications ischémiques comparée au placebo en addition d'un traitement standard.[21] Le développement de ces nouveaux traitements conduira à discuter l'intérêt d'atteindre de nouveaux seuils cibles de LDL-cholestérol. Néanmoins, leur coût extrêmement élevé va alimenter une controverse à propos de leur efficience. Les statines, *a fortiori* génériquées, resteront donc pour longtemps l'outil de première ligne destiné à la prévention secondaire.

C. Caussy déclare avoir été prise en charge lors de congrès par Lilly, Servier et Ipsen.

S. Charrière déclare avoir fait des interventions ponctuelles pour AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi et Servier, des essais cliniques pour Novartis, et avoir été prise en charge lors de congrès par AstraZeneca, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Nutricia, Roche Diagnostics et Servier.

P. Moulin déclare déclare avoir fait des interventions ponctuelles et des essais cliniques pour Aegerion, Amgen, AstraZeneca/BMS, Regeneron et Sanofi.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

DYSLIPIDÉMIES ET RÔLE DES STATINES

RÉSUMÉ PLACE DES STATINES EN PRÉVENTION SECONDAIRE DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

L'efficacité des statines en prévention secondaire du risque cardiovasculaire a été clairement établie par les données des essais cliniques des 25 dernières années. Les recommandations les plus récentes préconisent l'utilisation de fortes doses de statines pour viser un seuil de LDL-cholestérol inférieur à 0,70 g/L. Pour autant, il persiste des incertitudes quant à l'efficience de telles stratégies puisque le nombre de personnes à traiter pour éviter un événement ischémique tend à croître avec les cibles de LDL-cholestérol les plus basses. En pratique, l'efficacité des statines dépend de nombreux facteurs parmi lesquels la variabilité interindividuelle de la réponse aux statines, de la tolérance du traitement ainsi que de l'observance thérapeutique certes potentiellement meilleure en prévention secondaire que primaire. Enfin, la valeur optimale de LDL-cholestérol à atteindre au-delà de 0,70 g/L demeure imprécise, et l'avènement de nouvelles thérapeutiques onéreuses va complexifier la stratégie optimale de prise en charge en prévention secondaire.

SUMMARY STATINS IN SECONDARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR RISK

After 25 years of clinical trial Statin efficacy is well established in secondary prevention of cardiovascular risk data. The recent guidelines recommend the use of high-intensity statin therapy in order to reach an LDL-cholesterol (LDL-c) concentration under 0.70g/L. Nevertheless, the effectiveness of this strategy remains unclear. Indeed, the number of patients to treat to avoid one cardiovascular event increases while the LDL-c threshold is decreased. Statin efficacy depends on different factors including inter-individual statin response, tolerance and therapeutic observance certainly improved is secondary prevention compared to primary prevention. Finally, the optimal LDL-c target to reach beyond 0.70 g/L remains unknown and the development of new but expansive treatments will bring more complexity in the management of the optimal strategy in secondary prevention.

RÉFÉRENCES

1. Catapano AL, Chapman J, Wiklund O, Taskinen MR. The new joint EAS/ESC guidelines for the management of dyslipidaemias. Atherosclerosis 2011;217:1.
2. Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia--full report. J Clin Lipidol 2014;8:29-60.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med 1996;335:1001-9.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
5. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet 2010;376:1658-69.
6. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. JAMA 2004;292:1307-16.
7. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35.
8. Pedersen TR, Cater NB, Faergeman O, et al. Comparison of atorvastatin 80 mg/day versus simvastatin 20 to 40 mg/day on frequency of cardiovascular events late (five years) after acute myocardial infarction (from the Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trial). Am J Cardiol 2010;106:354-9.
9. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-504.
10. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549-59.
11. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol 2006;48:438-45.
12. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. CMAJ 2008;178:576-84.
13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-81.
14. Spector R, Snapinn SM. Statins for secondary prevention of cardiovascular disease: the right dose. Pharmacology 2011;87:63-9.
15. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. J Am Coll Cardiol 2014;64:485-94.
16. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97.
17. Benn M, Nordestgaard BG, Grande P, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. J Am Coll Cardiol 2010;55:2833-42.
18. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1423.
19. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.
20. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63:2889-934.
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1500-9.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

FOCUS

Les effets indésirables des statines

BERTRAND CARIOU
Clinique d'endocrinologie, Inserm UMR 1087-CNRS UMR 6291, institut du thorax, CHU de Nantes, Nantes, France.
bertrand.cariou@univ-nantes.fr

B. Cariou déclare des interventions ponctuelles (essais cliniques, conseil, conférences, colloques et actions de formation) pour Amgen, MSD et Sanofi-Regeneron ; et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par Sanofi-Regeneron.

Les statines sont les médicaments hypolipémiants les plus prescrits en raison de leur efficacité (*v.* p. 317) et d'un rapport bénéfices-risques favorable. Néanmoins, comme tout traitement actif, elles peuvent être associées à la survenue d'événements indésirables. Nous discuterons principalement ici de la survenue des douleurs musculaires, situation clinique la plus fréquente. Nous aborderons également le lien plus récemment mis en évidence entre prise de statines et risque de diabète. Il est important d'essayer de séparer les effets indésirables liés à un taux bas de cholestérol associé aux lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) « intrinsèque » de ceux liés à la prise de statines, indépendamment des niveaux de LDL-cholestérol.[1]

Les myalgies : première cause d'interruption du traitement

Un consensus d'experts conjoint des Sociétés européennes de cardiologie (ESC) et d'athéro-sclérose (EAS) vient d'être publié sur le diagnostic et la prise en charge des douleurs musculaires associées à la prise de statines.[2] Les données des registres en vie réelle indiquent qu'environ 7 à 29 % des patients déclarent des douleurs musculaires sous statines. Ces douleurs musculaires sont la première cause d'interruption du traitement par statines, pouvant atteindre 75 % des cas dans les 2 ans après l'initiation du traitement. La prévalence des douleurs musculaires n'est pas significativement différente dans les bras statines et placebo dans les essais randomisés contrôlés, ce qui peut s'expliquer par un biais de sélection des patients (exclusion des patients les plus fragiles) et par l'absence de questionnaire dédié pour l'identification des douleurs. Une seule étude randomisée méthodologiquement robuste a comparé la survenue de douleurs musculaires chez des patients naïfs de statines.[3] La prise d'une statine d'emblée à forte dose (atorvastatine 80 mg/j) pendant 6 mois s'est accompagnée de la survenue de douleurs musculaires dans 9,4 % des cas, contre 4,6 % sous placebo ($p = 0{,}054$). Ainsi, la prévalence des douleurs musculaires semble surestimée dans les études de registre, potentiellement en rapport avec une part de subjectivité de la part des patients. L'augmentation de l'incidence des douleurs musculaires constatée en pratique clinique suite aux dernières controverses médiatiques sur l'intérêt des statines va dans ce sens. Il est important de souligner ici que la non-observance d'un traitement par statines est associée à une augmentation significative de la mortalité chez des patients âgés en prévention secondaire.[4]

Le diagnostic de douleurs musculaires sous statines est difficile car les signes cliniques sont très hétérogènes et parfois non spécifiques (absence de questionnaire validé). Point important, le dosage des créatines phosphokinases (CPK) est souvent normal. Ces symptômes surviennent en règle générale assez rapidement (4-6 semaines) après le début du traitement, mais peuvent, à l'inverse, apparaître des années après. La disparition des douleurs à l'arrêt du traitement et leur réapparition lors de la réintroduction *(« re-challenge »)* sont des éléments clés du diagnostic. La prévalence des myopathies avec élévation franche des CPK (> 10 fois la normale [10N]) est rare, avec une incidence estimée à 1 patient/10 000/an. La survenue d'une rhabdomyolyse est encore plus rare (1 patient/100 000/an) et le dosage systématique des CPK en l'absence de symptômes n'est pas recommandé. Il est important d'identifier les principaux facteurs de risque pour la survenue de douleurs musculaires sous statines : âge > 80 ans, sexe féminin, indice de masse corporelle faible, ethnie asiatique, hypothyroïdie (traitée ou non), insuffisance rénale et hépatique, diabète, activité physique importante, consommation excessive d'alcool *(pour plus de détails, v. réf. 2)*. Pour les patients ayant des douleurs musculaires avec des CPK inférieures à 4N, un nouvel essai d'une autre statine (éventuellement plus faiblement dosée ou avec une prise 1 jour sur 2) peut être effectué après une phase de *wash out* permettant de déterminer le lien de causalité. Pour ceux ayant des CPK supérieures à 4N mais inférieures à 10N, un essai avec une statine plus faiblement dosée peut être envisagé sous réserve d'un suivi des CPK. Si les CPK sont supérieures à 10N, le traitement par statine doit être arrêté. L'introduction d'autres hypolipémiants est alors discutée en fonction de l'importance du risque cardiovasculaire (ézétimibe, résine chélatrice des acides biliaires, anticorps anti-PCSK9).

Un risque augmenté de diabète de type 2

Le risque diabétogène des statines a été révélé par la publication de l'étude JUPITER *(Justification for the Use of Statins in Prevention : an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)*, testant l'effet de la rosuvastatine à 20 mg/j chez des patients ayant une protéine C-réactive ultrasensible (CRPus) élevée mais un LDL-cholestérol « normal » (108 mg/dL en moyenne).[5] Dans cette étude, il y a eu une augmentation significative de 25 % des nouveaux cas de diabète de type 2 dans le bras « rosuvastatine ». Ce risque diabétogène a été confirmé chez des patients non diabétiques dans une large méta-analyse (13 essais, 91 140 sujets) publiée en 2010 avec une augmentation du risque de diabète de type 2 de 9 % (odds ratio [OR] : 1,09 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,02-1,17) après un suivi de 4 ans.[6] Le risque diabétogène des statines est directement lié à la dose des statines (*i. e.* fortes doses) et non aux taux de LDL-cholestérol obtenus sous traitement.[6] >>>

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Les analyses *post hoc* de plusieurs essais cliniques indiquent que le risque diabétogène des statines est plus marqué chez des patients ayant déjà des anomalies de l'homéostasie du glucose au moment de l'initiation du traitement (prédiabète : hyperglycémie modérée à jeun, syndrome métabolique). Dans la méta-analyse initiale de N. Sattar et al.,[6] une analyse de régression multivariée avait identifié l'âge comme étant un facteur prédictif du risque diabétogène des statines (*i. e.* plus de risque chez les sujets âgés). Une des questions clés, et qui reste actuellement encore fortement débattue, est l'existence d'un effet classe ou d'un effet molécule pour le risque diabétogène lié aux statines. Bien qu'il faille demeurer prudent, une méta-analyse récente suggère que le risque de survenue d'un diabète serait plus faible avec la pravastatine 10-20 mg/j (OR : 0,90 ; IC à 95 % : 0,71-1,35), suivi de l'atorvastatine 10 mg/j (OR : 1,04 ; IC à 95 % : 0,75-1,46) et de la rosuvastatine 10 mg/j (OR : 1,11 ; IC à 95 % : 0,81-1,52).[7]

Dans l'estimation de la balance bénéfices-risques de la prescription d'une statine, il est important de rappeler que le bénéfice d'une protection cardiovasculaire dépasse largement le risque de développer un diabète de type 2. Cela d'autant plus que les patients à risque de diabète et à haut risque cardiovasculaire sont souvent les mêmes (syndrome métabolique). Néanmoins, le clinicien doit évaluer ce risque avant la mise sous statine, afin de pouvoir mettre en place une surveillance glycémique adaptée.[8] Cette information est importante, car elle permet d'encourager la mise en place de règles hygiéno-diététiques. L'estimation du risque de diabète peut se faire grâce à des scores cliniques (score FINDRISC) et/ou par des dosages de glycémie à jeun et d'hémoglobine glyquée chez les patients les plus à risque.[8]

Enfin, il n'y a aucune raison à l'heure actuelle d'arrêter un traitement justifié par statines en raison de l'apparition d'un diabète. Il n'y a pas non plus d'arguments en faveur de sa prise en charge spécifique, le patient devant être traité selon les recommandations standard en vigueur.

RÉFÉRENCES

1. Stein EA, Raal FJ. Targeting LDL: is lower better and is it safe? Best Pract Rese Endocrinol Metab 2014;28:309-24.
2. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statins-associated muscle symptoms: impact on statin therapy. European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. Eur Heart J 2015;36:1012-22.
3. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. Circulation 2013;127:96-103.
4. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndrome. JAMA 2002;288:462-7.
5. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195-207.
6. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375:735-42.
7. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiol 2013;111:1123-30.
8. Sattar N, Ginsberg H, Ray K, et al. The use of statins in people at risk of developping diabetes mellitus: evidence and guidance for clinical practice. Atherosclerosis Suppl 2014;15:1-15.

FOCUS

Quelle est la place des statines dans la prise en charge du diabète ?

BERTRAND CARIOU
Clinique d'endocrinologie, Inserm UMR 1087-CNRS UMR 6291, institut du thorax, CHU de Nantes, Nantes, France.
bertrand.cariou@univ-nantes.fr

Le diabète est une situation à très haut risque cardiovasculaire. En effet, il a été suggéré que le risque cardiovasculaire d'un diabétique en prévention primaire était comparable à celui d'un non-diabétique en prévention secondaire.[1] De même, il a été démontré que le diabète était le facteur de risque cardiovasculaire qui, individuellement, impactait le plus le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire : risque multiplié par 2,23 chez l'homme et 3,56 chez la femme.[2]

Objectif thérapeutique : le LDL-cholestérol avant tout

La dyslipidémie du patient diabétique de type 2 se caractérise par des anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines. On observe notamment une dyslipidémie mixte (ou combinée) avec une augmentation des concentrations de triglycérides et une baisse du cholestérol associé aux lipoprotéines de haute densité (HDL-cholestérol). À l'inverse, le cholestérol associé aux lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) est souvent modérément élevé, mais avec des anomalies qualitatives associées à une augmentation du risque athérogène : les particules de LDL sont petites et denses.[3] L'étude épidémiologique UKPDS *(United Kingdom Prospective Diabetes Study)* a permis de démontrer que le facteur de risque cardiovasculaire le plus important chez le patient diabétique de type 2 était la valeur du LDL-cholestérol, respectivement devant celle du HDL-cholestérol, de l'hémoglobine glyquée, du niveau de la pression artérielle systolique et du tabagisme.[4] Ainsi,

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

comme chez le non-diabétique, la cible prioritaire pour le traitement de la dyslipidémie demeure le LDL-cholestérol.

Les statines en première ligne

Les statines demeurent le traitement de première intention dans la prise en charge de la dyslipidémie du patient diabétique. L'étude CARDS réalisée spécifiquement chez des patients diabétiques de type 2 en prévention primaire a mis en évidence une réduction de 37 % des événements cardiovasculaires majeurs dans le groupe atorvastatine 10 mg/j comparé au groupe placebo.[5] De même, l'étude TNT a trouvé une réduction des événements cardiovasculaires de 25 % chez ces patients en prévention secondaire avec une statine à forte dose (atorvastatine 80 mg/j) *versus* une statine à dose modérée (atorvastatine 10 mg/j).[6] Ainsi dans les recommandations européennes conjointes des Sociétés d'athérosclérose et de cardiologie (EAS/ESC) de 2011, il est indiqué d'atteindre un objectif de LDL-cholestérol inférieur à 0,7 g/L avec une statine chez les diabétiques de types 1 et 2 dès qu'ils sont à très haut risque : c'est-à-dire en prévention secondaire, avec une néphropathie avec insuffisance rénale et/ou macroprotéinurie, en présence d'un autre facteur de risque cardiovasculaire et/ou d'une atteinte d'un organe cible (rétinopathie, par exemple).[7] Au total, cela représente un nombre important de patients diabétiques. Pour ceux ayant un diabète de type 2 sans aucun autre facteur de risque cardiovasculaire, l'objectif de LDL-cholestérol est inférieur à 1 g/L.[7] Malgré cette prise en charge intensive, le risque résiduel cardiovasculaire de ces patients demeure plus important que celui des non-diabétiques, avec respectivement 39,8 % *vs* 20,0 % d'événements cardiovasculaires dans l'étude TNT.[6] Il est donc nécessaire de développer des approches complémentaires aux statines pour contrôler le risque cardiovasculaire des patients diabétiques.

Association aux statines : ézétimibe plutôt que fibrates

L'étude ACCORD-LIPID a évalué l'intérêt du fénofibrate en association aux statines chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire.[8] Si la tolérance de l'association fénofibrate-simvastatine a été excellente, il n'a pas été observé de bénéfice en termes de protection cardiovasculaire (*hazard ratio* : 0,92 pour la survenue des événements cardiovasculaires majeurs dans le groupe fénofibrate ; $p = 0,32$).[8] Des analyses *post hoc* de faible niveau de preuves suggèrent un potentiel bénéfice de l'association fénofibrate-simvastatine chez les patients ayant une dyslipidémie combinée à l'inclusion (triglycérides > 2,04 g/L et HDL-cholestérol < 0,34 g/L) et chez les hommes.[8] Néanmoins, à l'heure actuelle, il n'y pas de recommandation pour associer fénofibrate et statines chez ces patients.

En revanche, l'étude IMPROVE-IT vient de démontrer le bénéfice de l'association entre l'ézétimibe et la simvastatine sur la réduction des événements cardiovasculaires chez des patients en post-infarctus bien contrôlés sous statine en monothérapie (LDL-cholestérol ≈ 0,7 g/L dans le groupe « simvastatine seule » *vs* 0,54 g/L dans le groupe « ézétimibe-simvastatine »).[9] Surtout, les analyses pré-spécifiées en sous-groupes trouvent un effet bénéfique plus marqué de cette association chez les diabétiques (constante d'interaction : $p = 0,023$), même si les raisons mécanistiques demeurent encore inconnues.[9] Quoi qu'il en soit, la Société américaine de diabétologie *(American Diabetes Association)* vient de mentionner l'intérêt de l'ézétimibe en association aux statines chez des patients diabétiques de type 2 en post-infarctus avec un LDL-cholestérol supérieur à 0,5 g/L dans ses dernières recommandations de janvier 2016.

Concernant les nouveaux traitements, il vient d'être démontré que les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 avaient une efficacité similaire chez les diabétiques comparés aux non-diabétiques, avec une baisse additionnelle d'environ 60 % du LDL-cholestérol en association aux statines.[10]

B. Cariou déclare des interventions ponctuelles (essais cliniques, conseil, conférences, colloques et actions de formation) pour Amgen, MSD et Sanofi-Regeneron ; et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par Sanofi-Regeneron.

RÉFÉRENCES

1. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.
2. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. Circulation 2006;113:791-8.
3. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? Diabetologia 2015;58:886-99.
4. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). BMJ 1998;316:823-8.
5. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685-96.
6. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart diseases and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. Diabetes Care 2006;29:1220-6.
7. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation1, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force on the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769-818.
8. ACCORD study group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-74.
9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97.
10. Sattar N, Preiss D, Robinson JD, et al. Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG 145) in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;Feb 8. pii: S2213-8587.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

FOCUS

Risque cardiovasculaire : quel est le rôle du HDL-cholestérol ?

BERTRAND CARIOU
Clinique d'endocrinologie, Inserm UMR 1087-CNRS UMR 6291, institut du thorax, CHU de Nantes, Nantes, France.
bertrand.cariou@univ-nantes.fr

B. Cariou déclare des interventions ponctuelles (essais cliniques, conseil, conférences, colloques et actions de formation) pour Amgen, MSD et Sanofi-Regeneron ; et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par Sanofi-Regeneron.

Nous avons appris ces 30 dernières années que diminuer le cholestérol associé aux lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) permet de prévenir l'apparition et/ou la progression de l'athéro-sclérose et de ses complications (*v.* p. 317). Néanmoins, il persiste un risque résiduel cardiovasculaire chez les patients sous statines. L'hypothèse force est que la baisse du cholestérol associé aux lipoprotéines de haute densité (HDL-cholestérol) et/ou l'élévation des triglycérides pourrait contribuer à ce risque résiduel. La notion de cible HDL-cholestérol a contribué au développement de plusieurs approches pharmacologiques (inhibiteurs de la protéine de transfert du cholestérol estérifié [CETP], acide nicotinique, fibrates…), qui jusqu'à présent ont toutes échoué à obtenir une protection cardiovasculaire significative.

L'avènement de la cible HDL-cholestérol a fait suite à l'observation d'une corrélation épidémiologique indépendante robuste entre un taux bas de HDL-cholestérol et le risque de maladie cardiovasculaire.[1] Par ailleurs, des données fondamentales (majoritairement chez la souris) ont mis en évidence un rôle physiologique important du HDL-cholestérol dans le transport inverse du cholestérol (permettant l'épuration du cholestérol de la paroi vasculaire vers le foie).[2] Il apparaissait donc logique de vouloir augmenter le HDL-cholestérol pour prévenir les maladies cardiovasculaires.

Le temps des doutes

Les premiers essais randomisés visant à augmenter le HDL-cholestérol ont été négatifs avec plusieurs classes thérapeutiques. Une des cibles thérapeutiques pour augmenter le HDL-cholestérol est la CETP, qui assure un transfert de cholestérol estérifié des HDL vers les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et un échange réciproque de triglycérides des VLDL vers les LDL. L'inhibition pharmacologique de la CETP conduit ainsi à une augmentation du HDL-cholestérol et à une baisse du LDL-cholestérol. Le torcétrapib, médicament « *first in class* », a vu son développement prématurément arrêté en phase 3 en raison d'une surmortalité cardiovasculaire.[3] Plus récemment, le dalcétrapid et l'évacétrapib ont vu leur développement arrêté pour futilité. Seule l'étude de morbi-mortalité cardiovasculaire avec l'anacétrapib (étude REVEAL) se poursuit actuellement. Les études avec le fénofibrate, qui diminue surtout les triglycérides avec une augmentation plus modeste du HDL-cholestérol, ont également été négatives en prévention primaire (FIELD) ou secondaire (ACCORDLIPID).[4] Finalement, deux essais randomisés avec l'acide nicotinique à libération prolongée (Niaspan), AIM-HIGH et HPS2-THRIVE,[5] ont également été négatifs avec l'absence de protection cardiovasculaire et une augmentation significative des effets indésirables (diabète, infections, hémorragie digestive).

En parallèle, les études génétiques de randomisation mendélienne n'ont pas mis en évidence de relation entre les taux génétiquement abaissés de HDL-cholestérol et le risque d'athérosclérose, contrairement au LDL-cholestérol.[6]

Faut-il abandonner la cible HDL-cholestérol ?

La cible HDL-cholestérol est indubitablement plus complexe à appréhender que la cible LDL-cholestérol. Il est probable que la majorité des résultats négatifs obtenus jusqu'à présent soient le résultat d'une simplification de la physiologie du métabolisme des HDL-cholestérol, avec notamment des schémas d'essais cliniques (choix de la population notamment) qui ont été essentiellement fondés sur les expériences des études réalisées avec les statines. Ainsi, le succès de la réduction du LDL-cholestérol sous statines a été trop rapidement extrapolé à un bénéfice potentiel d'une augmentation des taux de HDL-cholestérol pour la prévention de l'athérosclérose. Dorénavant, il apparaît crucial de raisonner en termes de fonctionnalité des HDL plutôt qu'en simple valeur absolue. Les HDL exercent plusieurs actions bénéfiques vis-à-vis du risque cardiovasculaire : une action anti-inflammatoire, une action antithrombotique, une amélioration de la fonction endothéliale, et une induction de l'efflux du cholestérol entraînant une régression de la plaque d'athérome dans certaines études.[7] Dans certaines conditions, diabète et inflammation, les HDL perdent une partie de ces propriétés et deviennent non fonctionnelles. Il a pu être ainsi démontré que la capacité d'efflux du cholestérol était directement liée au risque cardiovasculaire, alors même que les concentrations de HDL-cholestérol ne l'étaient pas.[8] Néanmoins, ces tests fonctionnels sont difficiles à mettre en œuvre en pratique clinique courante.

Un autre élément à prendre en compte est le fait qu'un HDL-cholestérol bas est souvent associé à des anomalies des autres lipoprotéines avec notamment une élévation des particules riches en apolipoprotéine B, qui pourraient également contribuer au risque résiduel cardiovasculaire.

Ainsi, on peut imaginer deux stratégies alternatives pour diminuer le risque cardiovasculaire dans cette population :

– augmenter la fonctionnalité des HDL en infusant par exemple de l'apo-A1-Milano* qui est capable de stimuler l'efflux de cholestérol et de diminuer les plaques d'athérome sans modifier les concentrations de HDL-cholestérol ;[9]

– diminuer les concentrations des lipoprotéines riches en triglycérides qui sont élevées chez les patients ayant un HDL bas. Si les essais thérapeutiques sont négatifs jusqu'à présent, on peut mentionner néanmoins que des ana-

* Apolipoprotéine A1-Milano : variant génétique de l'apo-A1

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

lyses post hoc ont suggéré que les fibrates pourraient diminuer les événements cardiovasculaires chez les patients ayant une dyslipidémie combinée (triglycérides élevés et HDL-cholestérol bas).[10] La prochaine étude de morbi-mortalité cardiovasculaire avec le pémafibrate (PROMINENT) chez des patients diabétiques de type 2 ayant une dyslipidémie combinée avérée devrait (ou non) apporter de nouveaux éléments de preuve en faveur de cette approche. Il est également important de rappeler que, dans l'étude PREDIMED, un régime méditerranéen qui augmentait modérément le HDL-cholestérol était associé à une réduction significative des événements cardio-vasculaires en prévention primaire.[11]

En conclusion, un HDL-cholestérol bas est associé à un sur-risque cardiovasculaire probablement car il témoigne d'une augmentation de la concentration des lipoprotéines riches en triglycérides. L'autre élément clé à prendre en compte est la fonctionnalité des HDL qui est directement liée à leur effet athéroprotecteur. Les futures stratégies thérapeutiques doivent donc viser à diminuer les lipoprotéines riches en triglycérides et/ou à améliorer la fonctionnalité des HDL.

RÉFÉRENCES

1. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA 2009;302:1993-2000.
2. Kratzer A, Giral H, Landmesser U. High-density lipoproteins as modulators of endothélial cell functions: alterations in patients with coronary artery disease. Cardiovasc Res 2014;103:350-61.
3. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al.; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med 2007;357:2109-22.
4. ACCORD study group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-74.
5. HPS2-THRIVE Collaborative group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropipant in high-risk patients. N Engl J Med 2014;371:203-12.
6. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomization study. Lancet 2012;380:572-80.
7. Luscher TF, Landmesser U, von Eckardstein A, Fogelman AM. High-density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target. Cir Res 2014;114:171-82.
8. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. N Engl J Med 2011;364:127-35.
9. Meyer P, Nigam A, Marcil M, Tardif JC. The therapeutic potential of high-density lipoprotein mimetic agent in coronary artery disease. Curr Atheroscler Rep 2009;11:329-33.
10. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and metanalysis. Lancet 2010;375:1875-84.
11. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Meditarrenean diet. N Engl J Med 2014;368:1279-90.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Faut-il prescrire des statines en prévention primaire du risque cardiovasculaire ?

Plutôt pour, si la prescription concerne des patients à haut risque cardiovasculaire

SOPHIE BÉLIARD-LASSERRE
Service de nutrition, maladies métaboliques, endocrinologie, hôpital de la Conception, Marseille, France
sophie.beliard@ap-hm.fr

S. Béliard déclare avoir perçu des honoraires pour des présentations orales ou des *boards* des entreprises Aegerion, Amgen et Sanofi.

Les maladies cardiovasculaires sont la 2e cause de mortalité et la 1re cause de handicap en France. La moitié des événements cardiovasculaires surviennent chez des patients en prévention primaire, c'est-à-dire des patients indemnes de maladie cardiovasculaire. Depuis les premiers essais cliniques randomisés de prévention primaire comparant les statines avec un placebo,[1] une certaine partie de la communauté médicale et publique émet des critiques majeures concernant l'utilisation des statines en prévention primaire. Leurs principaux arguments sont : l'absence de preuve du bénéfice du traitement par statines sur la mortalité totale, la crainte des effets indésirables chez des patients « non malades », et le coût économique et sociétal de la prévention primaire. Or il existe des données récentes issues de nouveaux essais randomisés bien conduits qui apportent aujourd'hui un très bon niveau de preuve sur le bénéfice cardiovasculaire (dont la mortalité) des statines en prévention primaire.[2,3] De nouvelles études sont également rassurantes quant au rapport bénéfice-risque largement positif et à la rentabilité économique et sociétale du traitement par statines en prévention primaire.[4]

Une diminution des événements cardiovasculaires majeurs et/ou de la mortalité cardiovasculaire et toutes causes

En 2013, la *Cochrane Collaboration* publie les résultats d'une méta-analyse regroupant 57 000 patients en prévention primaire, inclus dans 18 essais randomisés, démontrant le bénéfice des statines sur les événements cardiovasculaires majeurs et la mortalité cardiovasculaire et toutes causes.[3] La *Cochrane Collaboration* est une société crédible : association à but non lucratif, regroupant près de 30 000 chercheurs, dont le but est de fournir des résultats indépendants d'études médicales, et travaillant en partenariat avec l'Organisation mondiale de la santé. Les résultats les plus importants de cette méta-analyse d'essais comparant des patients en prévention primaire traités par statines *versus* placebo, sont :

– une diminution significative de la mortalité toutes causes de 14 % (*odds ratio* [OR] : 0,86 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,79-0,94) ;

– une diminution significative des maladies cardiovasculaires (fatales ou non) de 25 % (OR : 0,75 ; IC à 95 % : 0,70-0,81) ;

– une diminution significative des maladies coronariennes (fatales ou non) de 27 % (OR : 0,73 ; IC à 95 % : 0,67-0,80) ;

– une diminution significative des accidents vasculaires cérébraux (AVC) [fatals ou non] de 22 % (OR : 0,78 ; IC à 95 % : 0,68-0,89).

Cependant, certains opposent que l'expression des résultats en « risque relatif » est « trompeuse » lorsque la prévalence des événements est faible. On peut leur répondre que la prévalence des maladies cardiovasculaires est loin d'être faible puisque c'est la 2e cause de mortalité en France et que chaque année 4 millions de personnes meurent de maladie cardiovasculaire en Europe.[5] De plus, même en exprimant les résultats en risque absolu, le bénéfice du traitement par statines en prévention primaire reste évident : diminution du risque absolu de faire un événement cardiovasculaire majeur de 3 % (9,2 % dans le groupe statine *versus* 12,2 % dans le groupe placebo).[3] Pour aller plus loin, il existe un très bon rapport coût-efficacité des statines en prévention primaire, illustré par un nombre de patients à traiter pendant 5 ans pour éviter un événement cardiovasculaire qui est franchement bas : 96 patients pour éviter un décès toutes causes, 35 patients pour éviter un événement cardiovasculaire, 56 patients pour éviter un événement coronarien et 20 patients pour éviter un AVC. Ces résultats sont sensiblement identiques à ceux publiés par les *Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators* en 2010, incluant 175 000 patients issus de 27 essais randomisés.[2] Plusieurs autres points très intéressants ressortent de cette dernière méta-analyse. Le premier

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

est que le bénéfice cardiovasculaire des statines en prévention primaire est identique à celui des statines en prévention secondaire : pour une baisse de 1 mmol/L de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) [0,39 g/L], la diminution de la mortalité cardiovasculaire sous statines est de 15 % en prévention primaire et de 12 % en prévention secondaire. La diminution des événements cardiovasculaires majeurs est respectivement de 25 % (OR : 0,75, IC à 95 % : 0,70-0,80) et de 20 % (OR : 0,80 ; IC à 95 % : 0,77-0,82). Deuxièmement, le bénéfice cardiovasculaire du traitement par statines sur les événements cardiovasculaires majeurs en prévention primaire reste largement significatif chez les patients à faible risque cardiovasculaire (risque < 10 % à 5 ans). Un exemple est celui de l'étude JUPITER qui a inclus des patients à bas risque cardiovasculaire, dont une majorité de femmes, avec un taux bas de LDL-cholestérol (< 1,30 g/L), et dont les résultats mettent en évidence une diminution significative de la mortalité totale de 20 % (OR : 0,80 ; IC à 95 % : 0,67-0,97) et des événements cardiovasculaires majeurs de 47 % (OR : 0,53 ; IC à 95 % : 0,40-0,69) dans le groupe statine.[6]

Des effets indésirables mineurs en regard du bénéfice attendu

Il est évident que le rapport bénéfice-risque doit être précautionneusement évalué avant de proposer un traitement, d'autant plus en prévention primaire. La méta-analyse de la *Cochrane Collaboration* permet de rapporter les résultats des effets secondaires sous statines chez 56 934 patients.[3] Lorsque l'analyse poole l'ensemble des effets secondaires, il n'y en a pas plus sous statines que sous placebo (OR : 1,00 ; IC à 95 % : 0,97-1,03). Lorsqu'on étudie les effets secondaires un par un, il n'y a statistiquement pas plus de cancer, d'AVC hémorragique ni de myopathie sous statines en comparaison au placebo. Cependant, il est admis que les myopathies sous statines sont largement sous-estimées dans les essais randomisés (par un probable biais de recrutement) et que leur prévalence dans les études de vraie vie soit de l'ordre de 10 %.[7] Par ailleurs, il semble exister un sur-risque significatif d'hyperglycémie et/ou de diabète sous statines (OR : 1,18 ; IC à 95 % : 1,01-1,39).[8] Ce qui se traduit en risque absolu de 0,4 % et en nombre de patients à traiter pendant 5 ans pour voir apparaître un cas d'hyperglycémie et/ou de diabète de 250.[3,8] Ce sur-risque doit être pris en compte et surveillé, tout en sachant qu'il n'a été observé que chez les patients à risque de développer un diabète. Cependant, si l'on met en balance le bénéfice cardiovasculaire et le risque d'hyperglycémie et/ou de diabète sous statines en prévention primaire, on peut estimer que pour 250 patients traités pendant 5 ans un cas d'hyperglycémie et/ou de diabète pourra survenir mais on aura évité au moins 2 décès, 4 coronaropathies et 12 AVC. Concernant l'élévation des transaminases sous statines, il existe très probablement un sur-risque : de 50 % dans une large méta-analyse de 250 000 patients (prévention primaire et secondaire) [OR : 1,51 ; IC à 95 % : 1,24-1,84][9] et de 16 % (non significatif, OR : 1,16 ; IC à 95 % : 0,87-1,54) dans la méta-analyse de la *Cochrane Collaboration*.[3] Ce sur-risque d'élévation des transaminases est clairement dépendant de la dose. Le bénéfice cardiovasculaire des statines en prévention primaire reste largement supérieur au risque potentiel d'effets indésirables.

Un traitement économiquement rentable

La première méta-analyse de la *Cochrane Collaboration* (2011)[10] n'était pas en faveur d'un bon rapport coût-efficacité des statines en prévention primaire alors que la mortalité cardiovasculaire et toutes causes ainsi que les événements cardiovasculaires majeurs étaient déjà significativement diminués sous statines comparées au placebo. Leur seconde analyse de 2013, qui inclut 4 essais supplémentaires avec 23 000 patients en plus, contredit leurs premiers résultats et les auteurs concluent à un bon rapport coût-efficacité des statines en prévention primaire, illustré par le faible nombre de patients à traiter pour éviter un événement. Ces résultats corroborent ceux d'autres études démontrant même un gain économique et sociétal du traitement par statines en prévention primaire[4,10]

Quel bon usage en prévention primaire ?

L'enjeu de la prévention primaire est d'identifier les patients à haut risque cardiovasculaire, qui vont tirer un bénéfice du traitement par statines. Une étude anglaise a récemment démontré qu'il existe clairement un mauvais usage des statines : les patients à bas risque sont paradoxalement sur-traités, alors que ceux à haut risque sont sous-traités.[12] Afin d'identifier au mieux les patients à haut risque cardiovasculaire, il est recommandé d'utiliser les tables d'équation de risque SCORE. En prévention primaire, l'initiation du traitement doit toujours se faire après discussion avec le patient sur le rapport bénéfice-risque, avec son accord éclairé, après avoir évalué le risque d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses et en augmentant progressivement les doses de statines jusqu'à la cible (recommandations de l'*European Society of Cardiology*).[14]

CONCLUSION

Les résultats des récentes méta-analyses permettent d'affirmer avec conviction que le traitement par statines en prévention primaire permet de réduire la mortalité et les événements cardiovasculaires, qu'il est bien toléré lorsqu'il est convenablement prescrit, et qu'il est économiquement rentable.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

RÉSUMÉ FAUT-IL PRESCRIRE DES STATINES EN PRÉVENTION PRIMAIRE DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE ?

La moitié des événements cardiovasculaires surviennent chez des patients en prévention primaire. Récemment, deux méta-analyses très bien conduites et regroupant les résultats d'essais cliniques randomisés viennent de démontrer que le traitement par statines en prévention primaire permet de diminuer la mortalité toutes causes de 14 % et les événements cardiovasculaires majeurs de 22 à 27 %. Le rapport coût-bénéfice du traitement par statines en prévention primaire est largement positif car le nombre de patients à traiter pendant 5 ans pour éviter un événement est faible (< 100). Ce bénéfice cardiovasculaire reste largement supérieur au risque potentiel d'effets indésirables. Tout l'enjeu de la prévention primaire réside dans l'identification éclairée des patients à haut risque cardiovasculaire chez lesquels un traitement par statines permettra d'éviter un événement cardiovasculaire majeur.

SUMMARY SHOULD WE PRESCRIBE STATINS FOR PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR RISK?

About half of cardiovascular events occur among people in primary prevention. Recently, 2 well-conducted meta-analyses of randomized clinical trials demonstrated that primary prevention with statin treatment leads to a 14% decrease of all-cause mortality and to a 22-27% decrease of major cardiovascular events. The cost-effectiveness ratio of primary prevention with statins is largely positive because the number of patients needed to treat during 5 years to prevent one major cardiovascular event is low (< 100). The cardiovascular benefit of primary prevention with statins exceeds the risk of potential adverse events. The challenge of primary prevention is to identify high cardiovascular risk patients in whom a statin treatment will prevent a major cardiovascular event.

RÉFÉRENCES

1. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. Circulation 1994;90:1679-87.
2. CTT Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-81.
3. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2013 Jan 31;1.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. Statin cost-effectiveness in the United States for people at different vascular risk levels. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2009;2:65-72.
5. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. Eur Heart J 2014;35:2950-9.
6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al.; JUPITER study group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195-207.
7. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther 2005;19:403-14.
8. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375:735-42.
9. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013;6:390-9.
10. Taylor F, Ward K, Moore TH, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2011;1:CD004816. Update in: Cochrane Database Syst Rev 2013;1:CD004816.
11. Macchia A, Mariani J, Romero M, et al. On the hypothetical universal use of statins in primary prevention: an observational analysis on low-risk patients and economic consequences of a potential wide prescription rate. Eur J Clin Pharmacol 2015;71:449-59.
12. Van Staa TP, Smeeth L, Ng ES, Goldacre B, Gulliford M. The efficiency of cardiovascular risk assessment: do the right patients get statin treatment? Heart 2013;99:1597-602.
13. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;338:b2376.
14. Catapano A, Reiner Z, de Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force on the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis 2011;217 :3-46.

Faut-il prescrire des statines en prévention primaire du risque cardiovasculaire ?

Plutôt contre, si des modifications du mode de vie suffisent à réduire le risque

JEAN-MICHEL LECERF
Service de nutrition, institut Pasteur de Lille ; service de médecine interne, CHRU de Lille, Lille, France
jean-michel.lecerf@pasteur-lille.fr

Les grands essais d'intervention avec les statines ont fait leur preuve au-delà de leur effet hypolipémiant sur le risque cardiovasculaire en prévention primaire, tant chez les sujets à haut risque cardiovasculaire[1] que chez les patients à faible risque.[2] Pourquoi y aurait-il polémique ?

Toutefois si l'on peut objectiver les choses, chez les sujets chez lesquels le risque d'événement cardiovasculaire majeur à 5 ans est inférieur à 10 % (très faible risque), chaque réduction de 1 mmol/L du cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) induit une réduction absolue des événements cardiovasculaires majeurs de 11 pour 1 000 sur 5 ans.[2] Beaucoup ou peu ? Exprimé autrement dans une autre étude[3] en prévention primaire, il faut traiter 88 sujets pendant 5 ans pour éviter 1 événement cardiovasculaire fatal ou non

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

fatal, ou 155 sujets pendant 5 ans pour épargner 1 accident vasculaire fatal ou non fatal. C'est peu sauf pour celui qui est épargné ! Peut-être faut-il alors mettre cela en regard du coût, même si la vie n'a pas de prix, elle a un coût : une étude néerlandaise[4] a calculé que sur 10 ans le coût d'un traitement par statines était de 35 000 euros (en 2011) par année en qualité de vie (*quality-adjusted life years* [QALY]). Mais il passe de 5 000 euros à 125 000 euros lorsque le risque vasculaire d'un homme âgé de 55 ans passe de 25 % à 5 %, ce qui signifie que lorsque le risque est plus faible il faut dépenser plus pour un même bénéfice ! Les auteurs concluent que le traitement par statines ne semble pas avoir un rapport coût-efficacité favorable en prévention primaire dans les populations à bas risque cardiovasculaire. Peut-être faut-il aussi tenir compte de la faible observance des patients et l'améliorer ? Peut-être faut-il aussi renforcer le suivi des conseils diététiques ? Peut-être faut-il aussi mettre en balance les effets indésirables des statines ?

Myalgies fréquentes et risque de diabète

Depuis quelques années on admet que l'intolérance aux statines est plus fréquente qu'elle n'apparaît dans les essais cliniques où elle est estimée à moins de 5 % des sujets. Une étude rétrospective américaine l'a chiffré à 17,4 % des patients.[5] Il s'agit, dans l'immense majorité des cas, d'effets secondaires musculaires pouvant conduire à une véritable impotence. L'objet n'est pas ici d'en discuter la réalité, donc la causalité, loin d'être toujours claire. Les mécanismes ne sont pas formellement établis, et l'on invoque un déficit en co-enzyme Q10,[6] une susceptibilité génétique, tandis qu'il a été montré récemment que la fréquence en était accrue en cas de déficit en vitamine D.[7] C'est en tout cas une cause d'interruption au moins transitoire du traitement.

L'augmentation du risque de survenue d'une élévation de la glycémie et/ou de survenue d'un diabète de type 2, longtemps discutée, est aujourd'hui avérée ! Plusieurs méta-analyses ont été réalisées depuis 2010 et ont toutes confirmé ce risque qui se situe entre 9 et 22 % selon la statine, décroissant pour la rosuvastatine, l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine, la fluvastatine, et donc parallèle à la puissance de la statine qui va dans le même sens.[8-11] Les fortes doses de statines sont davantage en cause, mais chez les sujets à faible risque de diabète elles n'ont pas d'influence sur les chiffres glycémiques.[12] Cependant, l'étude JUPITER, avec la rosuvastatine, a montré que les bénéfices cardiovasculaires l'emportent largement sur le risque de diabète.[13] Par ailleurs, on sait que chez les diabétiques les statines gardent leur efficacité sur le risque cardiovasculaire.

Enfin, une équipe canadienne a montré que l'introduction de doses intensives de statines était néfaste sur le plan rénal et augmentait le risque d'hospitalisation pour insuffisance rénale aiguë.[14] Quant au risque de cancer induit par la prise de statines, longtemps discuté, il n'est plus admis aujourd'hui, leur usage serait même associé à une réduction de la mortalité par cancer.[15] Tout cela ne semble pas remettre en cause l'intérêt d'un traitement par statine. Où y aurait-il alors une faille ?

Une prescription favorisant de moins bonnes habitudes alimentaires

Si l'on prend un traitement reconnu pour être efficace, il ne l'est que si le traitement est bien suivi. D'où l'intérêt d'accroître l'observance à ce traitement. Mais cela n'est pas propre aux statines. Encore faut-il que le patient, comme le médecin, n'aient pas de doute sur son intérêt et sur sa tolérance. Pour les statines comme pour les autres médicaments du métabolisme, l'enjeu de la nutrition, et du mode de vie associé, est spécifique et majeur. Dès l'arrivée des statines sur le marché, de nombreuses études ont montré qu'une diététique adaptée renforçait nettement leur effet sur les lipides.[16-18] *A contrario*, l'absence d'une diététique adaptée en diminuait l'effet et donc potentiellement le bénéfice cardiovasculaire.[19] Bien que cela n'ait pas toujours été montré, l'association de la diététique à une statine exerce des effets bénéfiques propres sur le poids et sur la pression artérielle.[20] La consommation de céréales complètes améliore aussi le profil lipidique sous statines.[21] De même, l'association aux statines d'un apport élevé en acides gras oméga 3 à longue chaîne (acide eicosapentaénoïque [EPA], acide docosahexaénoïque [DHA]) est susceptible d'améliorer le bilan lipidique,[22] d'autant que certaines données suggèrent que les statines puissent avoir un effet négatif sur les oméga 3.[23] D'ailleurs, il a été montré que l'adjonction d'EPA à forte dose à une statine réduisait significativement et de façon complémentaire le risque cardiovasculaire.[24]

Or il a été montré que prendre une statine conduisait à de moins bonnes habitudes alimentaires et à manger plus gras.[25] Cela est une observation clinique habituelle, correspondant à une attitude humaine : le patient a l'impression que le médicament l'autorise à être moins vigilant. Or il a été montré que les patients avaient une diététique d'autant moins satisfaisante que leurs facteurs de risque étaient nombreux,[26, 27] et que les connaissances nutritionnelles relatives aux lipides étaient médiocres chez les sujets hypercholestérolémiques.[28] Nous avions montré que les apports nutritionnels des patients hyperlipidémiques étaient inappropriés.[29] Enfin, que le poids des déterminants sociaux dans le non-suivi des recommandations alimentaires par les sujets hypercholestérolémiques était primordial.[30]

La mesure prioritaire concerne l'hygiène de vie

Il faut rappeler dans la prise en charge du risque vasculaire chez le sujet dyslipidémique que la mesure prioritaire et première concerne l'hygiène de vie. Ainsi, >>>

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

J.-M. Lecerf déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

on sait que l'arrêt du tabac réduit considérablement le risque d'accident coronarien : pour 22 personnes qui arrêtent de fumer 1 accident coronarien est évité.[31] L'amélioration de la condition physique, par l'exercice, renforce considérablement la baisse de la mortalité chez les sujets traités par statines.[32]

Mais il faut rappeler que le risque d'infarctus est quasiment nul, sauf facteur génétique majeur, chez les hommes qui consomment régulièrement fruits, légumes, poissons, céréales complètes, noix, vin modérément, font 1 heure d'exercice par semaine, et 40 minutes de marche par jour, ne fument pas, ont un tour de taille inférieur à 94 cm.[33] Il faut aussi rappeler l'efficacité démontrée de la mise en œuvre d'un régime méditerranéen en prévention primaire[34] (Predimed) et l'effet démontré de la diététique sur la régression de la plaque athéromateuse.[35] Bref, la nutrition, il faut y croire pour convaincre, et les preuves sont là.[36]

CONCLUSION

Pour ou contre les statines, le débat est stérile. On ne peut se passer de statines dans les dyslipidémies sévères. Dans les autres cas, leur place est à discuter selon les recommandations, et la nutrition est toujours la priorité et parfois suffit. Trop de patients prennent des statines alors que la première mesure à prendre concerne leur mode de vie, et que cette mesure est efficace. Chez ceux pour lesquels l'indication est formelle, trop négligent leur alimentation et leur forme physique. Cela est prioritaire pour renforcer l'effet des statines sur les lipides et sur le risque cardiovasculaire. Cela permet d'utiliser de plus faibles doses, ce qui diminue le risque d'intolérance et donc d'arrêt, et le risque dysglycémique. Encore faut-il renforcer l'adhésion à la diététique. Pour autant celle-ci ne doit pas être opposée aux statines, car les deux sont complémentaires.

RÉSUMÉ FAUT-IL PRESCRIRE DES STATINES EN PRÉVENTION PRIMAIRE DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE ?

Les statines ont une place en prévention cardiovasculaire primaire mais les mesures hygiéno-diététiques sont très efficaces et sont donc plus importantes et souvent négligées par manque de motivation du patient et/ou du médecin. Dans bon nombre de cas le traitement médicamenteux pourrait être évité. Dans d'autres cas il reste nécessaire mais l'observance d'une bonne nutrition permet de diminuer les doses de statines, ce qui diminue le recours à des doses élevées, et donc le risque d'effets secondaires musculaires et de survenue d'un diabète ou d'une intolérance au glucose. Cela permet de réduire automatiquement le coût du traitement médicamenteux. Les deux, statines et mode de vie, sont donc complémentaires mais le second est prioritaire. Il faut s'efforcer d'accroître la motivation de tous.

SUMMARY SHOULD WE PRESCRIBE STATINS FOR PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR RISK?

Statins have their place in primary cardiovascular prevention but lifestyles changes are quite efficient and therefore are more important. However they are often neglected due to a lack of adherence by the patient and/or the physician. Drug therapy could be frequently avoided. In other cases it is still necessary but the adherence to a good nutrition allows to decrease the statins dosage: that induces a decrease in adverse events risk: muscular injury and dysglycemia. So the cost of the statin treatment is directly lower. The two, statins and lifestyle, are complementary, but the second must be the first. We have to convince everyone.

RÉFÉRENCES

1. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;338:b2376.
2. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012;380:581-90.
3. Taylor FC, Huffman M, Ebrahim S. Statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. JAMA 2013;310:2451-2.
4. Greving JP, Visseren FLJ, de Wit GA, Algra A. Statin treatment for primary prevention of vascular disease: whom to treat? Cost-effectiveness analysis. BMJ 2011;342:d1672.
5. Zhang H, Plutzky J, Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings. Ann Intern Med 2013;159:75-6.
6. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. J Am Coll Cardiol 2007;49:2231-7.
7. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, et al. Analysis of vitamin d levels in patients with and without statin-associated myalgia - a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. Int J Cardiol 2015;178:111-6.
8. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375:735-42.
9. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. BMJ 2013;346:f2610.
10. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiol 2013;111:1123-30.
11. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. Hmg-coenzyme a reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. Lancet 2015;385:351-61.
12. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. J Am Coll Cardiol 2013;61:148-52.
13. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet 2012;380:565-71.
14. Karlson BW, Nicholls SJ, Lundman P, Palmer MK, Barter PJ. Achievement of 2011 european low-density lipoprotein cholesterol (ldl-c) goals of either < 70 mg/dL or ≥ 50% reduction in high-risk patients: results from voyager. Atherosclerosis 2013;228:265-9.
15. Caporaso NE. Statins and cancer-related mortality--let's work together. N Engl J Med 2012;367:1848-50.
16. Chisholm A. The role of diet in patients who are on lipid-lowering drug therapy. Curr Opin Lipidol 1993;4:17-20.
17. Clifton PM, Noakes M, Nestel PJ. Gender and diet interactions with simvastatin treatment. Atherosclerosis 1994;110:25-33.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

18. Sofi F, Gori AM, Marcucci R, et al. Adherence to a healthful life attenuates lipid parameters among a healthy Italian population. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007;17:642-8.
19. Jula A, Marniemi J, Huupponen R, Virtanen A, Rastas M, Rönnemaa T. Effects of diet and simvastatin on serum lipids, insulin, and antioxidants in hypercholesterolemic men: a randomized controlled trial. JAMA 2002;287:598-605.
20. Bak AA, Huizer J, Leijten PA, Rila H, Grobbee DE. Diet and pravastatin in moderate hypercholesterolaemia: a randomized trial in 215 middle-aged men free from cardiovascular disease. J Intern Med1998;244:371-8.
21. Wang H, Lichtenstein AH, Lamon-Fava S, Jacques PF. Association between statin use and serum cholesterol concentrations is modified by whole-grain consumption: nhanes 2003-2006. Am J Clin Nutr 2014;100:1149-57.
22. Minihane AM. Fish oil omega-3 fatty acids and cardio-metabolic health, alone or with statins. Eur J Clin Nutr 2013;67:536-40.
23. de Lorgeril M, Salen P, Guiraud A, Zeghichi S, Boucher F, de Leiris J. Lipid-lowering drugs and essential omega-6 and omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2005;15:36-41.
24. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (jelis): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet 2007;369:1090-8.
25. Redberg RF. Statins and weight gain. JAMA Intern Med 2014;174:1046.
26. Bongard V, Ruidavets JB, Dallongeville J, et al. Nutritional intakes of 1072 french free-living men with and without diagnosed cardiovascular risk factors. Eur J Clin Nutr 2004;58:787-95.
27. Allaert FA. Influence du profil sociodémographique et clinique des patients dyslipidémiques sur leur adhésion aux règles d'hygiène alimentaire associées au traitement hypocholestérolemiant (enquête Nutrivast). Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2004;53:279-89.
28. Bruckert E, Consoli SM. Conaissances nutritionnelles relatives aux lipides et croyances de santé chez 1 595 sujets hypercholestérolémiques. Cah Nutr Diet 2004;39:133-42.
29. Lecerf JM, Mastin Hottin D. Sujets hyperlipidémiques, des apports nutritionnels inappropriés. Presse Med 2004;33:1247-54.
30. Fournier T, Poulain JP. Les déterminants sociaux du non-suivi des régimes alimentaires. Le cas des patients hypercholestérolémiques. Cah Nutr Diet 2008;43:97-104.
31. Frey P, Waters DD, DeMicco DA, et al. Impact of smoking on cardiovascular events in patients with coronary disease receiving contemporary medical therapy (from the treating to new targets [tnt] and the incremental decrease in end points through aggressive lipid lowering [ideal] trials). Am J Cardiol 2011;107:145-50.
32. Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, Panagiotakos D, Doumas M. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. Lancet 2013;381:394-9.
33. Akesson A, Larsson SC, Discacciati A, Wolk A. Low-risk diet and lifestyle habits in the primary prevention of myocardial infarction in men: a population-based prospective cohort study. J Am Coll Cardiol 2014;64:1299-306.
34. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. N Engl J Med 2013;368:1279-90.
35. Lecerf JM. Y a-t-il des preuves de l'efficacité de la prévention des maladies cardiovasculaires par la nutrition ? Sang Thrombose Vaisseaux1994;6:603-11.
36. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. Circulation 2011;123:2870-91.

NOTRE **ENGAGEMENT ÉDITORIAL** larevuedupraticien

L'éditeur de **La Revue du Praticien** est le groupe Global Média Santé.
La qualité du contenu scientifique et pédagogique de la revue et de son site Web **larevuedupraticien.fr**, accessible directement ou à partir du portail egora.fr, est garantie par le respect des valeurs éditoriales suivantes :

1 COMITÉ DE RÉDACTION SCIENTIFIQUE :
Des experts, membres permanents ou conseillers du comité de rédaction scientifique, proposent des thèmes à traiter (compte tenu des actions prioritaires de santé publique, des recommandations de la HAS et des sociétés savantes et de l'actualisation nécessaire des connaissances médicales), désignent en fonction de leur compétence reconnue (selon leurs titres et travaux) les auteurs à solliciter et assurent la lecture critique de tous les articles reçus (articles de formation continue ou travaux originaux) ainsi que l'analyse critique de tous les contenus Web de son site Internet (vidéos, documents audio, diaporamas, photothèques...).

2 RÉFÉRENCES :
Chaque article publié dans La Revue ou mis à jour et déposé dans le fonds documentaire de son site Internet est accompagné de références bibliographiques appelées dans le texte selon les normes de Vancouver.

3 LIENS D'INTÉRÊTS :
Tous les articles publiés dans La Revue ou mis à jour et déposés dans le fonds documentaire de son site Internet sont signés et accompagnés des coordonnées complètes des auteurs. Ces derniers sont systématiquement invités à signaler toute relation avec une entreprise du médicament ou spécialisée dans les dispositifs médicaux.
La déclaration des liens d'intérêts figure obligatoirement dans l'article.

4 ENGAGEMENT FMC :
Les articles ou contenus Web de formation médicale continue et les travaux originaux constituent l'essentiel du fonds éditorial de La Revue du Praticien.

5 PROMOTION DU MÉDICAMENT ET DU MATÉRIEL MÉDICAL :
Toute publicité rédactionnelle ou visuelle dans La Revue ou sur son site Internet est systématiquement identifiée comme telle par une mention explicite.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN